



**T.C.**  
**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**  
**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**ACETAMİPRİD'İN RATLARDA OLUŞTURDUĞU**  
**KARDİYOTOKSİSİTE VE SODYUM SELENİT'İN KORUYUCU**  
**ROLÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Muhammed Fatih SÜSLÜ**

**Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Filiz DEMİR**

**TOKAT-2025**

## ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Dr. Öğr. Üyesi FİLİZ DEMİR danışmanlığında hazırlamış olduğum “Acetamiprid’in Ratlarda Oluşturduğu Kardiyotoksosite ve Sodyum Selenit’in Koruyucu Rolü” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

24/11/2025

Muhammed Fatih SÜSLÜ

## **JÜRİ KABUL VE ONAY**

**Muhammed Fatih SÜSLÜ** tarafından hazırlanan “**Acetamiprid’in Ratlarda Oluşturduğu Kardiyotoksisite ve Sodyum Selenit’in Koruyucu Rolü**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 24/11/2025 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)**

**İmzası**

Üye (Danışman): Dr. Öğr. Üyesi Filiz DEMİR

Üye (Başkan): Prof. Dr. Ahmet BURSALI

Üye: Prof. Dr. Hatice BAŞ

ONAY...../...../.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin başladığı ilk günden tamamlanmasına kadar geçen tüm süreç boyunca, bilgi birikimi ve deneyimleriyle beni yönlendiren değerli hocam ve danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Filiz DEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Lisans ve Yüksek lisans eğitimimde her koşulda arkamda duran, destekleyen, eksikliğini hissettirmeyen değerli aileme teşekkür ederim.

Lisans ve Yüksek lisans eğitimimde değerli katkıları bulunan Gaziosmanpaşa Üniversitesi hocalarıma teşekkür ederim.

Değerli arkadaşım Büşra Nur ATASOY'a çalışmamdaki yardımlarından ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

## ÖZET

### ACETAMİPRİD'İN RATLARDA OLUŞTURDUĞU KARDİYOTOKSİSİTE VE SODYUM SELENİT'İN KORUYUCU ROLÜ

Süslü, Muhammed Fatih  
Yüksek Lisans, Biyoloji Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Filiz Demir  
Aralık 2025, x+ 44 sayfa

Bu çalışma, neonikotinoid grubu insektisitlerden biri olan asetamiprid (ACM)'in ratlarda oluşturduğu vücut ve kalp ağırlıkları ile histopatolojik hasarı incelemek ve bu toksik etkiler karşısında sodyum selenit ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ )'in olası koruyucu rolünü değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla 200-250 gr ağırlığında erkek Wistar ratlar rastgele dört gruba ayrılmıştır: Kontrol grubu (n=6, 1mg/kg distile su), sodyum selenit uygulanan grup (n=6, 1mg/kg), acetamiprid uygulanan grup (n=6, 1/10 LD50, 217 mg /kg), sodyum selenit + acetamiprid uygulanan grup (n=6, 1mg/kg + 217 mg /kg). Uygulamalar sabah saatlerinde aç olmayan hayvanlara oral gavaj yoluyla yapılmış ve 4 hafta sürmüştür. Uygulama süresinin sonunda ratlar ketamin + ksilazin anestezisi altında ötenazi yapılmış ve kalp dokuları alınarak tartıldıktan sonra ışık mikroskopunda incelenmiştir. Nisbi ve absolü organ ağırlıklarında tüm uygulama gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Buna karşılık asetamiprid uygulanan ratların kalp dokularında orta derecede vakuolüzyon, nekrotik alan, konjesyon ile hafif derecede inflamasyon, kalp kası hücrelerinde disorganizasyon ve dejenerasyon gözlemlenmiştir. Sodyum selenit + acetamiprid uygulanan ratların kalp dokularında ise çok hafif derecede konjesyon ile nekrotik alan gözlemlenmiştir. Sonuç olarak acetamiprid ratların kalp dokularında histopatolojik değişikliklere sebep olmuş ancak sodyum selenit patolojik değişiklikleri düzeltmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Acetamiprid, Antioksidan, Kalp, Pestisit, Sodyum Selenit

## ABSTRACT

### ACETAMIPRID-INDUCED CARDIOTOXICITY IN RATS AND THE PROTECTIVE ROLE OF SODIUM SELENITE

Süslü, Muhammed Fatih  
Master's Thesis, Department of Biology  
Advisor: Asistant Dr. Filiz Demir  
December 2025, x + 44 sayfa

This study was conducted to examine the body and heart weights and histopathological damage caused by acetamiprid (ACM), a member of the neonicotinoid group of insecticides, in rats and to evaluate the potential protective role of sodium selenite ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) against these toxic effects. For this purpose, male Wistar rats weighing 200-250 g were randomly divided into four groups: Control group (n=6, 1mg/kg distilled water), sodium selenite-treated group (n=6, 1mg/kg), acetamiprid-treated group (n=6, 1/10 LD50, 217 mg/kg), sodium selenite + acetamiprid-treated group (n=6, 1mg/kg + 217 mg/kg). The applications were performed orally via gavage in the morning on non-fasting animals and lasted for 4 weeks. At the end of the application period, the rats were euthanized under ketamine + xylazine anesthesia, and their heart tissues were removed, weighed, and examined under a light microscope. No statistically significant changes in relative and absolute organ weights were observed in any of the treatment groups. In contrast, moderate vacuolization, necrotic areas, congestion with mild inflammation, disorganization, and degeneration of cardiac muscle cells were observed in the heart tissues of rats treated with acetamiprid. In the heart tissues of rats treated with sodium selenite + acetamiprid, very mild congestion and necrotic areas were observed. In conclusion, acetamiprid caused histopathological changes in the heart tissues of rats, but sodium selenite significantly reduce acetamiprid induced cardiotoxicity in rats, but not protect completely.

**Keywords:** Acetamiprid, Antioxidant, Hearth, Pesticide, Sodium Selenite

## İÇİNDEKİLER

|                                                        |      |
|--------------------------------------------------------|------|
| ETİK SÖZLEŞME.....                                     | i    |
| JÜRİ KABUL VE ONAY.....                                | ii   |
| TEŞEKKÜR.....                                          | iii  |
| ÖZET .....                                             | iv   |
| ABSTRACT.....                                          | v    |
| İÇİNDEKİLER .....                                      | vi   |
| ÇİZELGELER LİSTESİ.....                                | vii  |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                 | viii |
| KISALTMALAR VE SİMGELER .....                          | ix   |
| 1. GİRİŞ .....                                         | 1    |
| 2. LİTERATÜR ÖZETLERİ .....                            | 8    |
| 3. MATERYAL VE YÖNTEM.....                             | 20   |
| 3.1. Hayvanlar .....                                   | 20   |
| 3.2. Kimyasallar .....                                 | 20   |
| 3.3. Hayvanlara Uygulama Planı.....                    | 20   |
| 3.3.1. Kontrol grubu.....                              | 21   |
| 3.3.2. Sodyum selenit uygulanan grup .....             | 21   |
| 3.3.3. Acetamiprid uygulanan grup .....                | 21   |
| 3.3.4. Sodyum selenit+Acetamiprid uygulanan grup ..... | 21   |
| 3.4. Vücut ve Kalp Ağırlıklarının Ölçülmesi .....      | 22   |
| 3.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri.....                 | 22   |
| 3.6. İstatistiksel Analizler.....                      | 22   |
| 4. BULGULAR .....                                      | 23   |
| 4.1. Kalp Ağırlıklarının Değerlendirilmesi .....       | 23   |
| 4.2. Histopatolojik Bulguların Değerlendirmesi.....    | 24   |
| 5. TARTIŞMA.....                                       | 29   |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....                              | 34   |
| 7. KAYNAKLAR.....                                      | 35   |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                         | 44   |

## ÇİZELGELER LİSTESİ

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Çizelge 3.1. Hayvanlara Uygulama Planı .....                                  | 21 |
| Çizelge 4.1. Kalp Dokusunda Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi ..... | 28 |





## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 4.1: 4. Haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların son vücut ağırlıklarının karşılaştırılması .....   | 23 |
| Şekil 4.2: 4. Haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların absölü kalp ağırlıklarının karşılaştırılması ..... | 23 |
| Şekil 4.3: 4. Haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların nisbi kalp ağırlıklarının karşılaştırılması .....  | 24 |
| Şekil 4.4: Kontrol grubu ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü.....                                           | 25 |
| Şekil 4.5: Sodyum selenit uygulanan ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü .....                               | 25 |
| Şekil 4.6: Acetamiprid uygulanan ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü .....                                  | 26 |
| Şekil 4.7: Acetamiprid uygulanan ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü .....                                  | 26 |
| Şekil 4.8: Acetamiprid uygulanan ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü .....                                  | 27 |
| Şekil 4.9: Sodyum selenit + Acetamiprid uygulanan ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü .....                 | 27 |
| Şekil 4.10: Sodyum selenit + Acetamiprid uygulanan ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü.....                 | 28 |

## KISALTMALAR VE SİMGELER

### Kısaltmalar

ACM

AChE

ALT

ALP

AST

ATP

CAMP

CAT

GR

GPx

G6PD

GST

GSH

LDH

LDL

LPS

LD50

LH

MDA

NO

nAChR

OP

ROS

RNS

Se

SOD

Ppm

°C

Gr

ml

μ

mg

kg

%

### Açıklama

Acetamiprid

Asetilkolinesteraz

Alanin Aminotransferaz

Alkalen Fosfataz

Aspartat Aminotransferaz

Adenozin Trifosfat

Siklik Adenozin Monofosfat

Katalaz

Glutasyon Redüktaz

Glutasyon Peroksidaz

Glukoz-6-Fosfataz

Glutasyon-S-Transferaz

Glutasyon

Laktat Dehidrogenaz

Kolesterol

Lipopolisakkarit

Letal Doz

Lüteinize Edici Hormon

Malondialdehit

Nitrik Oksit

Nikotinik Asetik Kolin Reseptör

Organofosfat

Reaktif Oksijen Türleri

Reaktif Nitrojen Türleri

Selenyum

Süperoksit Dismutaz

Milyonda Bir

Derece

Gram

Mililitre

Mikrometre

Miligram

Kilogram

Yüzde

## 1. GİRİŞ

İnsan veya hayvanlarda oluşabilecek hastalıkları taşıyıcı; gıdaların, tarımsal ürünlerin, ahşap ve ahşap ürünlerinin veya hayvan yemlerinin üretimi, işlenmesi, taşınması, depolanması ve/veya pazarlanması sırasında bu uygulamaları olumsuz etkileyecek her türlü zararlının önlenmesi, yok edilmesi veya kontrol altına alınması amacıyla veya hayvanlar üzerinde veya vücutlarında bulunabilecek zararlıların kontrol altına alınması amacıyla kullanılan maddelere pestisit denir (Bingül ve ark., 2009). Pestisit genellikle böcekler, bitki patojenleri, yabancı otlar, yumuşakçalar, kuşlar, memeliler, balıklar, nematodlar (yuvarlak kurtlar) ve gıda için insanlarla rekabet eden, konakları yok eden mikroplar dahil olmak üzere zararlılara karşı kullanılan bir kimyasal madde, biyolojik ajan, antimikrobiyal veya dezenfektan olarak tanımlanır (Goel ve ark., 2007).

İnsektisitler; tarım ve bahçecilikte zararlı böcekler ile mücadele etmek için, ormancılıkta kereste koruma için, su ürünleri yetiştiriciliğinde balıkları koruma için; evcil hayvanlar ve hayvancılık da vektör kontrol işlemleri için; kentsel yaşamda da ev haşerelerine karşı mücadele etmek için kullanılırlar (Simon-Delso ve ark., 2015). İnsektisitler, aynı zamanda tarımsal bitkilerin üretimini tehdit eden ve taşıdığı bulaşıcı hastalıklar nedeniyle böceklerin kontrolünde kullanılan, biyolojik veya sentetik olarak üretilmiş pestisitlerdir (Kumargal, 2012).

Acetamiprid, zararlı böceklerle karşı sıkça tercih edilen bir neonikotinoid insektisittir. İmidakloprid sonrası ikinci üretilen neonikotinoiddir. İlk olarak “Mospilan” ticari ismi ile Japonya’da satılmaya başlanmıştır. Yapraklı sebzelerde, lahana türlerinde, taneli meyvelerde, üzümelerde, pamuk, tütün, patates, domates, biber, hıyar, kabak, fındık, turunçgil, süs bitkileri ve çiçekler gibi ürünleri olumsuz etkileyen zararlıları yok etmede kullanılır. Örneğin: pamuk tarlalarında, yaprak biti, yaprak piresi, beyaz sinek vb. böceklerin öldürülmesinde kullanılmaktadır. Acetamiprid nörotoksik etkiye sahiptir, canlıların sinir sisteminde tahribata yol açmaktadır (Ünver ve Uysal, 2014).

Acetamiprid, aseton, metanol, etanol, diklormetan, kloroform, asetonitril, tetrahidrofuran içinde çözünür. Atmosferde fotokimyasal olarak üretilen hidroksil radikalleriyle buhar

haldeki acetamiprid reaksiyona girerek bozunur, havada gerçekleşen reaksiyonla yarılanma ömrünün 5 saat olduğu düşünülmektedir. Acetamiprid'in 34 gün olarak rapor edilen sudaki fotoliz yarılanma ömrü temel alındığında atmosferde doğrudan fotolize uğrayabileceği bildirilmektedir (Farooqui,2013). Acetamiprid, neonikotinoid grubu bir insektisit olup hedef seçici özelliği nedeniyle sık kullanılmaktadır. Özellikle tarım yapılan sulak alanlar etrafında kullanılan bu pestisit su kaynaklarına büyük oranda karışmaktadır.

Acetamiprid'in kullanıldığı alanlar nedeniyle etkilemesi olası olan hedef dışı organizmalar üzerindeki toksik etkileriyle ilgili çalışma sayısı sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda acetamiprid'in insan bağırsak ve periferik lenfosit hücrelerinde sitotoksik ve genotoksik potansiyele sahip olduğu comet assay ve mikronükleus testlerinden yararlanılarak belirlenmiştir (Kocaman, 2007; Singh ve ark., 2012; Çavaş ve ark., 2012; Van Der Sluijs ve ark., 2013).

Acetamiprid başlıca karaciğer ve böbrekte birikir. Adrenal ve tiroit bezlerinde de ayrıca oldukça fazla vardır. Maruz kalındıktan sonra bir miktarı vücuttan idrarla 24 saatte atılır. %90'ından fazlası iste 96 saatte emilir (Arıcan, 2017). Acetamiprid'in genotoksik ve sitotoksik etkiye sahip olduğu (Memelilerde bağırsak ve periferik lenfosit bölümlerinde) yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Dülger, 2018). Yüksek miktarda acetamiprid varlığı insan bedeninde taşikardi, hipertansiyon, kalp problemleri oluşturduğu, hipoksi ve susuzluk etkileriyle de akut organofosfat toksik durumuna benzer belirtiler ortaya çıkmıştır (Arıcan, 2017).

Gastrointestinal sistem tarafından ACM'nin %100'e yakını oral alımından sonra emilir, sitokrom P450 enzim sistemiyle karaciğerde metabolize edilir ve idrar ve feçesle atılır (Annabi ve ark., 2019). Ek olarak ACM ve ACM'nin metabolik ürünlerinin karaciğer, beyin, idrar ve plazma da görüldüğü de gözlemlenmiştir (Ford ve ark., 2011). Oksidatif stres en önemli ve en genel stres mekanizmalarından biri olmakla birlikte hücre içinde üretilen reaktif oksijen türlerin (ROS) neden olduğu dengesizlik sonucu ortaya çıkan bir stres mekanizmasıdır. Normal fizyolojik koşullarda bu reaktif oksijenlerin üretimi düşük miktardadır. Organizmaların oksidatif strese ve de ROS'lara karşı oluşturdukları savunma mekanizmaları farklılıklar göstermektedir (Yılmaz, 2009). Yapılan bir çalışmada,

pestisitlerin reaktif oksijen türleri üreterek antioksidan savunma mekanizmalarıyla bağlantılı enzim aktivitelerini değiştirip toksisiteye neden olduğu rapor edilmiştir (Demir ve ark., 2011). Aynı zamanda ACM'nin de reaktif oksijen türleri üreterek dokularda oksidatif strese sebep olduğu bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2011).

Geçmişte yapılan çalışmalarda deney hayvanlarının böbrek, karaciğer, kan, testis, beyin gibi farklı doku ve organlarında pestisit kaynaklı toksik etkilere neden olduğu görülmüştür. (Yao ve ark., 2006; Yılmaz,2009; Ford ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2011). Pestisit uygulamalarında kardiyak problemler de ortaya çıkmıştır. Yapılan bir çalışma da carbaryl adlı bir pestisit zebra balığı embriyolarına uygulanmasında kalp gelişimi sırasında herhangi bir morfolojik anomaliye neden olmadığı not edilirken perikardiyal ödem oluşumunu indüklediği ve bradikardiye yol açtığı rapor edilmiştir (Lin ve ark., 2007a).

Asetamiprid toksik etkiye sahip olup, canlı sisteminde tahribata yol açan bir insektisittir (Farooqui,2013). Yapılan bir başka çalışma da Subkronik Asetamiprid maruziyetinin immün sistem üzerine etkilerinin incelenmesi ile Asetamiprid maruziyeti sonrası oluşan toksik etkinin incelenmesi için Swiss albino farelere 61 gün süresince ACM (5 mg/kg; oral) tek başına uygulanmıştır. Serum anti-rCFP32 antikor düzeyleri ve relatif vücut ve organ (dalak) ağırlıkları incelenmiş; lenfosit proliferasyon testi uygulanmış ve histopatolojik inceleme yapılmıştır. Çalışma bulgularına göre, ACM maruziyeti anlamlı düzeyde immün sistem baskılanmasına neden olmuştur (Marzouki ve ark., 2017).

Yapılan bir çalışmada farelere oral yolla farklı dozlarda ACM uygulanmış ve serum lipid, AST, ALT ve ALP seviyelerinde artış, karaciğer dokularında MDA seviyelerinde artış SOD, CAT ve GPx enzim aktivitelerinde azalma ve merkezi vende konjesyon, hepatositlerde nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu ve sinüzoidlerde dilatasyon gibi histopatolojik değişiklikler olduğu belirlenmiştir (Al-Swefee ve ark., 2018).

Yapılan bir başka çalışmada Acetamiprid (ACM) ile oluşturulan karaciğer oksidatif stresi ve beyin hasarına karşı N-Asetil-L-sistein (NAC) ve S-metil-L-sisteinin (SMC) koruyucu etkileri araştırılmış, 42 sıçan rastgele 6 gruba ayrılarak bir hafta süreyle intraperitoneal

olarak uygulanmıştır. Çalışmanın sonucu Acetamiprid'in inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, konjesyon ve değişmiş histo-mimari dâhil olmak üzere karaciğer yaralanmalarına ve gliosis, hiperemi ve nekroz dâhil olmak üzere beyin hasarlarına neden olduğunu göstermiştir. Biyokimyasal analizler sonucunda, Acetamiprid'in hücre zarlarının bütünlüğünün kaybına bağlı olabilecek karaciğerin yapısal ve biyokimyasal profillerini önemli ölçüde değiştirdiğini bildirmişlerdir (Khovarnagh ve Seyedalipour, 2021)

Dhouib ve ark.,(2017) erkek Wistar ratlara oral olarak ACM verilmiş ve plazma asetilkolin esterase aktivitesinde artış, serebellum butiril kolin esterase ile asetilkolin esterase aktivitelerinde artış, serebellum MDA miktarında, SOD ve CAT enzim aktivitelerinde artış ile beyin dokularında moleküler hücre tabakasındaki hücrelerde vakuolleşme ve dejenerasyon, purkinje hücrelerinde dejenerasyon, nöron ve glia hücrelerinde organizasyon kaybı ve sinir fibrillerinde düzensizleşme gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada ACM ile birlikte verilen curcumin'in ACM'nin neden olduğu toksisiteyi azalttığı rapor edilmiştir.

Ağırlığı 25-30 g arasında değişen Kuming ırkı yetişkin erkek 16 fare üzerinde yaptıkları bir çalışmada günlük 30 mg/kg asetamiprid dozlarındaki maruziyet durumunda serum karaciğer parametrelerinin değiştiği, serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin transaminaz (ALT) ve alkaline fosfatase (ALP) değerlerinde anlamlı bir artış görüldüğü rapor edilmiş olup benzer şekilde, Wistar ırkı sıçanlarda asetamipridin subkronik oral toksisite çalışmasında 11 mg/kg v.a. doz ve üzerinde AST, ALT ve kolesterol seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla her iki cinsiyette de oldukça arttığı incelenmiştir (Yi-Wang ve ark. 2012).

Yapılan bir başka çalışma da ACP'nin erkek yetişkin albino ratlara yönelik akut toksisitesini araştırmayı ve tekrarlanan öldürücü olmayan ACP dozunun etkisini değerlendirmek amaçlandı. Tüm çalışma boyunca Wistar türünden, 120g + % 10 ağırlığında, görünüşte sağlıklı toplam 40 erkek beyaz sıçan (*Rattus rattus*) kullanıldı. 35 günlük bir süre boyunca test edilen ratların doz seviyelerinde asetamipridinin oksidatif stresi indükleyecek kadar kapsamlı etkilere sahip olduğu gözlemlendi. Çalışma

sonucunda katalaz, lipit peroksidasyon, glutatyon S-transferaz ve ürik asit seviyelerinde azalma rapor edildi. Bu çalışmadaki histopatolojik bulgulara göre, yüksek doza maruz kalma böbrek dokusunda yıkıcı ve ciddi etkilere yol açmış ancak karaciğer dokusunda orta derecede etkilere yol açtığı gözlemlenmiştir. Düşük doz, karaciğer organı üzerinde hafif etkilere yol açmış ve böbrek organı hâlâ ACM'den etkilenen temel organ olmuştur. Son olarak, ACM'nin yüksek doz seviyesinde olumsuz etki yarattığı, ancak düşük doz seviyesi ve kısa süreli maruz kalmanın olumsuz etki yaratmayabileceği öngörülmüştür (Noaishi ve ark., 2016).

Antioksidan özelliğe sahip bir iz element olan Sodyum Selenit (SS) canlı organizmalar için aynı zamanda eser element olarak kabul edilir (Tos'-Luty, 2003; Brenneisen, 2005). Sodyum Selenit, 1817 yılında modern kimyanın kurucularından İsveçli Jon Berzelius tarafından, sülfirik asit üretimi sırasında sülfürdioksitin oksidasyonu sonucu açığa çıkan kalıntılardan keşfedilmiştir. Doğada camsı kolloidler, kırmızı kristaller ve hekzagonal yapıda bulunmaktadır (Kruyt ve ark., 1909). Hücreleri oksidasyon sırasında oluşan serbest radikallerin tehlikeli etkilerinden muhafaza eden glutatyon peroksidaz (GPx), tioredoksin redüktaz (TRxR) ve iyodotironin deiyodinaz (DIO) gibi selenyum içeren proteinlerin ve farklı antioksidan enzimlerin vazgeçilmez bir parçasını oluşturur (Kieliszek ve ark., 2017).

Beyaz kas hastalığı Ülkemizde Orta Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde yetişen koyunlarda yaygın olarak görülen ve selenyum eksikliğine bağlı bir hastalıktır (Bildik ve ark., 1996). Selenyumun etkileri, tiroid hormonlarının sentezi, testosteron metabolizması, DNA yapısı, E vitamini (alfa-tokoferol) modülasyonu, anti-kanserojen süreçler ve kas performansı ile alakalıdır (Fernández-Lázaro ve ark., 2020).

Antikanser ajanları aktive eder, kalp ve damar hastalıklarını önler, antiproliferatif ve antiinflamatuvar özellikler gösterir ve bağışıklık sistemini uyarır (Kieliszek ve ark., 2017).

SS, redoks homeostazını ayarlayarak karaciğer, meme ve periton kanserlerinin büyümesini engellediği raporlanmıştır (Cheng ve ark., 2021).

Selenyumun bolca zengin olduğu ürünler tipik deniz ürünleri, bezelye, mercimek, fasulye, kepekli tahıllar, etler, süt ürünleridir (Roman ve Barbante, 2014). Orta seviye selenyum eksikliğinde kanser ve infeksiyon riskinde artış, erkek infertilitesi, immün ve tiroid fonksiyonlarında azalma, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarını içeren birçok nörolojik bozukluk görülür (Rayman,2000). Çocuklarda ve topraktaki selenyum seviyesi düşük olan Çin'in bazı bölgelerinde yaygın olarak görülen Keshan hastalığı kardiyomiyopatilerin ölümcül bir formudur (Levander ve ark., 1997). Farelere sadece inorganik selenyum diyeti verilirse tüm vücut selenyumu keskin bir şekilde yükselir. Selenoproteinlerin ekspresyonu maksimuma ulaştığında ise bu hızlı yükseliş durur. Selenoproteinleri optimize edecek derecede yüksek miktarda diyetle Selenyum alımı vücuttan atılım ile tamamen dengelenir ve çok az miktarda selenyum artışına izin verir. Selenyumun vücuttan atılımı çoğunlukla idrar ve feçes yolu ile gerçekleşir (Burk ve ark., 1972).

Selenoenzimlerde varolan selenyumun oksidatif stresin sebep olduđu tahribattan muhafaza ettiđi raporlanmıştır (Milošević ve ark., 2018). Organoselenyum bileşiklerinin, oksidatif stresi yükselten hastalıkların yönetiminde umut edici olduđu gösterilmiştir (Carroll ve ark., 2015). Selenyum toksisitesi akut veya kronik olarak belirti gösterebilir. (Adedara ve ark., 2018).

Selenyum toksisitesinde belirtiler; bulantı, kusma, kilo kaybı, karın ağrısı, diyare, saç kaybı, tırnakların kırılması, ayak lezyonları, periferik nöropati, karaciğer sirozu ve kalpte atrofi biçimindedir (Duntas ve ark., 2014) çalışmalarında, LPS kaynaklı davranış bozuklukları üzerinde selenyumun faydalı etkileri olduğunu gösterdi. LPS enjeksiyonu ratlarda iltihaplanma oluşumunu destekleyen WBC sayısında yükselmeye neden oldu. Selenyum LPS'nin sebep olduğu oksidatif stresi azalttı. Selenyum MDA konsantrasyonlarını indirirken, toplam tiyol gruplarının konsantrasyonunu, SOD ve CAT aktivasyonlarını arttırdı. Çalışmanın sonuçlarında selenyumun rat kültürlerinde oksidatif stres bazlı toksisiteyi koruduğu bildirildi.

Kadmiyumun rat karaciğeri üzerine olan etkisinin ve selenyumun koruyucu rolünün araştırıldığı bir başka çalışmada kadmiyum verilen ratların karaciğerinde laktoz



aktivitesinin ve glikojen birikiminin arttığı, malodialdehit (MDA) seviyesinde yükselme, antioksidan enzim seviyelerinde (katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD)) azalma olduğu gözlemlenmiştir. Selenyum tedavisi uygulandığında toksisitenin azaldığı, CAT, SOD seviyelerinde yükselme olduğu raporlanmıştır (Borges, 2008).

Kornhausera ve ark., (2008) yaptıkları bir çalışmada diyabet hastalarındaki selenyum ve GPx düzeylerinin daha az olduğunu bundan dolayı diyabet hastalarında reaktif oksijen türlerinin (ROS) daha çok oluştuğunu vurgulamışlardır.

Yapılan bir başka çalışmada ratlara uygulanan floridin, kırmızı kan hücre sayısında ve hematokrit düzeyinde azalma meydana getirdiği, ROS'da ve DNA zincirindeki kırıklarda ise artmaya neden olduğunu vurgulamışlardır. Selenyum takviyesi yapıldığında toksisitenin azaldığı ve DNA zincirindeki kırıklarda azalma olduğunu belirtmişlerdir (Chouhan ve ark., 2013).

## 2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

Pestisitler, tarım ve çevre yönetiminde yaygın olarak kullanılan, zararlı organizmaların neden olduğu olumsuz etkileri azaltmak veya bu organizmaları kontrol altına almak amacıyla geliştirilen maddelerdir. Bu maddeler yalnızca tek bir kimyasaldan oluşabileceği gibi, birden fazla bileşenin karıştırılmasıyla da üretilir. Zararlı organizmalar; ürün kalitesini düşüren veya verim kaybına yol açan böcekler, yabancı otlar, mantarlar, bakteriler ve diğer benzeri canlıları kapsar (Akdoğan ve ark., 2021).

FAO'nun tanımına göre pestisitler, yalnızca tarımsal üretim aşamasında değil; gıdanın işlenmesi, depolanması, taşınması, pazarlanması ve hayvancılık uygulamaları gibi birçok farklı süreçte de kullanılabilir. Bu kurum pestisitleri, zararlıları önlemek, yok etmek veya kontrol altına almak için kullanılan her türlü madde veya madde karışımı olarak tanımlar (Daraban ve ark., 2023).

ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) ise pestisit kavramını daha geniş bir çerçevede ele alır. EPA'ya göre bu maddeler; zararlı canlıları engellemek, yok etmek, uzaklaştırmak veya etkilerini azaltmak için kullanılan kimyasalların yanı sıra, bitki büyümesini düzenleyen, yaprak dökülmesini sağlayan ya da kurutucu etkiye sahip maddeleri de içerir (U.S. Environmental Protection Agency [EPA], 2022).

Pestisitler yalnızca sentetik kimyasallardan ibaret değildir. Biyolojik kökenli pestisitler de (biyopestisitler) hedef organizmaların kontrolünde önemli bir rol oynar. Bu durum pestisit kavramının yalnızca maddenin yapısına değil, kullanım amacına ve hedef organizmaya göre şekillendiğini göstermektedir (Isman, 2022).

Pestisitlerin vücuda solunum, deri teması veya gıda yoluyla alınması sonucu, dolaşım sistemine geçerek kalp kası ve damar yapılarında toksik etkilere yol açabileceği belirtilmiştir. Bu maddeler oksidatif stres, iltihabi yanıtların artması ve endotel hücrelerinin hasar görmesi gibi mekanizmalar üzerinden kalp sağlığını olumsuz etkileyebilir (Jaga ve Dharmani, 2006).

Bazı pestisit türlerinin, özellikle organofosfatların, kalp atım hızında düzensizlikler,

tansiyon değişiklikleri ve iletim bozuklukları gibi akut kardiyak etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir (U.S. Environmental Protection Agency [EPA], 2022). Uzun süreli düşük doz maruziyetlerin ise damar sertliği, hipertansiyon ve koroner kalp hastalıkları gibi kronik kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskini artırabileceği gösterilmiştir (World Health Organization [WHO], 2021).

Türkiye’de yapılan bazı çalışmalar da benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Tarım bölgelerinde yaşayan ve pestisitlere sürekli maruz kalan bireylerde kalp-damar hastalıklarına ilişkin biyobelirteçlerde anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Yıldız ve ark., 2022).

İnsektisitler, tarımsal üretimde zararlı böceklerin kontrol altına alınmasında kullanılan kimyasal veya biyolojik maddelerdir. Modern tarımda ürün kayıplarını azaltmak, verimi artırmak ve gıda güvenliğini sağlamak amacıyla yaygın biçimde kullanılmaktadırlar (Coats, 2018).

Kimyasal insektisitler genellikle üç ana gruba ayrılmaktadır: organoklorinler, organofosfatlar ve piretroitler. Organoklorinler uzun süre çevrede kalıcı olmaları nedeniyle biyolojik birikime yol açarken; organofosfatlar, asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonu yoluyla böcekleri etkisiz hale getirir (Tomizawa ve Casida, 2011). Biyolojik insektisitler ise *Bacillus thuringiensis* gibi mikroorganizmaların ürettiği toksinler veya doğal bitki ekstraktları kullanılarak geliştirilmiştir. Bu biyolojik ajanlar, hedef zararlılar üzerinde etkili olurken çevre ve insan sağlığı açısından görece daha güvenli kabul edilmektedir (Bravo ve ark., 2011).

İnsektisit kullanımının sürdürülebilir yönetimi için entegre zararlı yönetimi (Integrated Pest Management - IPM) yaklaşımı önerilmektedir. Bu yaklaşım, kimyasal insektisitleri tek başına değil; biyolojik kontrol, kültürel yöntemler ve mekanik mücadele gibi stratejilerle birlikte değerlendirerek zararlı popölasyonlarını ekonomik zarar eşiğinin altında tutmayı amaçlar (Kogan, 1998).

Neonikotinoidler, kimyasal yapıları nikotine benzeyen ve sinir sistemi üzerinde seçici

etki gösteren sistemik insektisitlerdir. Bu bileşikler, özellikle nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak sinir iletimini bozar ve böceklerde felç ile ölüme yol açar (Jeschke ve ark., 2011).

Sistemik özelliklerinden dolayı bitkiler tarafından kök, yaprak veya tohum yoluyla emilerek tüm dokulara taşınabilirler; bu sayede yaprak emici ve kök zararlılarına karşı uzun süreli koruma sağlarlar (Simon-Delso ve ark., 2015).

Tarımda verim artırıcı etkileri nedeniyle yaygın kullanılan neonikotinoidler, aynı zamanda çevresel riskleriyle de tartışılmaktadır. Özellikle tozlaşma sürecinde önemli rol oynayan bal arıları ve diğer yararlı böcekler üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmeleri, ekosistem sağlığı açısından kaygı uyandırmaktadır (Wood ve Goulson, 2017).

Acetamiprid, neonikotinoid grubu bir insektisit olup özellikle tarımsal üretimde emici ve çiğneyici zararlılara karşı kullanılmaktadır. Etki mekanizması, böceklerin nikotinik asetilkolin reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanarak sinir impulslarının sürekli iletilmesine ve sonuçta felç ile ölüme yol açmasına dayanır (Tomizawa ve Casida, 2005). Sistemik özellik gösterdiği için bitki dokularına kolayca taşınabilir ve bu sayede yaprak, tohum ve kök yoluyla uygulandığında zararlılara karşı uzun süreli koruma sağlar (Elbert ve ark., 2008).

Acetamiprid, diğer neonikotinoidlere kıyasla memeliler üzerinde daha düşük toksisiteye sahip olmasıyla öne çıkmakta ve bu nedenle tarımda daha yaygın tercih edilmektedir. Bununla birlikte, bal arıları gibi yararlı böcekler üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle çevresel riskler bağlamında tartışmalı bir pestisit olmaya devam etmektedir (Iwasa ve ark., 2004). Özgüner ve Mollaoğlu (2009), manyetik alanların organizma üzerindeki biyolojik etkilerini ele almış ve bu konuda yapılmış in vivo ve in vitro araştırmaları derlemiştir. Çalışmada, özellikle oksidatif stres mekanizmaları, hücresel enerji metabolizması ve doku hasar süreçleri ön plana çıkarılmıştır.

Fransa'da bebekler ve 3 yaşın altındaki çocukların gıdalarında pestisit kalıntılarının incelendiği bir çalışmada, analiz edilen 516 pestisit ve metaboliti arasında, numunelerin

%5'inden fazlasında tespit edilen insektisitlerden biri Acetamiprid olmuştur (Nougadere ve ark., 2020).

Türkkan ve Pala (2009), çok düşük frekanslı elektromanyetik alanların (ELF-EMF) biyolojik sistemler üzerindeki olası etkilerini literatür taraması yoluyla incelemiştir. Araştırmada, bu alanların kardiyovasküler sistem, sinir dokusu, metabolik işlevler ve genel hücresel süreçler üzerindeki potansiyel etkileri değerlendirilmiştir. Özellikle oksidatif stresin tetiklenmesi, iyon dengesi bozuklukları ve hücresel metabolizmadaki değişiklikler öne çıkarılmıştır. Literatürde yer alan deneysel ve epidemiyolojik bulgular, ELF-EMF maruziyetinin serbest radikal oluşumunu artırabileceğini ve antioksidan savunma mekanizmalarını baskılayabileceğini göstermektedir. Kardiyovasküler sistem açısından yapılan değerlendirmelerde ise kalp ritminde düzensizlikler, aritmi riskinde artış ve oksidatif doku hasarı ihtimali rapor edilmiştir. Bu bulgular, antioksidanların potansiyel koruyucu rollerini destekler nitelikte teorik bir temel sunmaktadır. Her ne kadar çalışma doğrudan deneysel veri içermese de elektromanyetik alanların oksidatif stres aracılığıyla biyolojik sistemlere zarar verebileceğini ortaya koymasıyla önemlidir. Bu durum, acetamiprid (ACM) gibi toksik maddelerin yol açtığı kardiyak etkilerin anlaşılmasında da kavramsal bir referans noktası oluşturmaktadır. Ayrıca, selenyum veya vitaminler gibi antioksidanların bu süreçte koruyucu etkiye sahip olabileceğini açıklamak için zemin hazırlamaktadır. Çalışmanın sınırlılığı, özgün deneysel bulgular sunmaması ve doğrudan antioksidan uygulamalarına ilişkin sonuçlar içermemesidir. Bununla birlikte, ELF-EMF maruziyetini oksidatif stres temelli hasar mekanizmalarını açıklaması, ileride yapılacak deneysel çalışmalara ışık tutabilecek niteliktedir.

Zhong ve arkadaşları (2017), heksavalent kromun neden olduğu oksidatif stres temelli hepatotoksisiteye karşı C vitamininin koruyucu rolünü hem in vitro hem de in vivo modellerde araştırmıştır. Çalışmanın amacı, serbest radikallerin oluşturduğu hücresel hasarın C vitamini uygulaması ile azaltılıp azaltılamayacağını değerlendirmektir. Deneylerde hem hücre kültürleri hem de sıçan modelleri kullanılmıştır. Bulgular, heksavalent krom maruziyetinin karaciğer hücrelerinde reaktif oksijen türleri (ROS) artışı, lipid peroksidasyonu yükselmesi ve antioksidan enzim aktivitelerinde azalma ile sonuçlandığını göstermiştir. C vitamini uygulaması ise bu parametrelerde anlamlı

iyileşme ağlamış, özellikle süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitelerini desteklemiştir. Ayrıca apoptoz düzeylerinin azalması da C vitamininin hücresel düzeyde koruyucu etkilerini doğrulamıştır. Çalışma doğrudan kardiyak doku üzerinde yürütülmemiş olsa da, oksidatif stresin biyolojik mekanizmalarını açıklaması bakımından önem taşımaktadır. Bu sonuçlar, acetamiprid (ACM) gibi toksik ajanların kalp dokusunda yol açabileceği hasarların anlaşılması için mekanistik bir referans oluşturmaktadır.

Sıçanlarla yapılan uzun süreli çalışmalar, ACM'nin miyokardda oksidatif stres, inflamasyon, DNA hasarı ve apoptozis gibi mekanizmaları tetiklediğini; buna bağlı olarak serum kardiyak belirteçlerinde artış, histolojik bozulmalar ve aritmi riskinde yükselme ile sonuçlandığını ortaya koymuştur. Aynı çalışmalarda resveratrol uygulamasının bu kardiyotoksik etkileri kısmen azalttığı bildirilmiştir (Abdelrahman ve ark., 2024; 2025)

Benzer şekilde, zebrafish embriyo modellerinde ACM maruziyetinin kalp gelişimini bozduğu ve kalp hızında değişikliklere yol açtığı rapor edilmiştir (Ma ve ark., 2019).

Omurgasız model olan *Daphnia magna*'da ise ACM, kalp atım hızını düşürmüştü ve kardiyak işlev bozukluğunu göstermiştir (Farkas ve ark., 2022). Bu bulgular, ACM'nin farklı deneysel hayvanlarında kardiyotoksikiteye yol açtığını ve özellikle oksidatif stres ile inflamatuvar yollar üzerinden kalp dokusunu olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Serbest radikaller, dış yörüngesinde eşleşmemiş bir elektrona sahip olan, bu nedenle yüksek derecede reaktif özellik gösteren atom veya moleküllerdir. Kararsız yapılarından ötürü biyolojik sistemlerde diğer moleküllerle kolayca reaksiyona girerek zincirleme reaksiyonlara yol açabilirler (Lobo ve ark., 2010).

Fizyolojik koşullarda, serbest radikaller hücresel sinyal iletimi, bağışıklık yanıtı ve bazı metabolik süreçlerde rol oynar. Ancak bu türlerin aşırı üretimi veya antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği, hücre ve dokularda oksidatif stres olarak tanımlanan denge bozukluğuna neden olur. Bu durum; lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve protein

yapılarında değişiklikler gibi biyomoleküler hasarlarla sonuçlanabilir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın, kalp-damar hastalıkları, kanser, nörodejeneratif bozukluklar ve yaşılanma süreciyle bağlantılı olduğu bildirilmektedir (Valko ve ark., 2007).

Oksidatif stres, hücrel sistemlerde serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan biyolojik bir durumdur. Normal koşullarda reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS), hücrel metabolizma, sinyal iletimi ve bağışıklık yanıtı gibi süreçlerde düzenleyici rol oynar. Ancak bu moleküllerin aşırı üretimi veya antioksidan mekanizmaların yetersizliği, oksidatif stresin gelişmesine yol açar (Birben ve ark., 2012). Oksidatif stresin en önemli sonuçları arasında lipid peroksidasyonu, DNA mutasyonları ve protein hasarı yer alır. Bu biyomoleküler bozulmalar, hücrel fonksiyon kaybı, apoptoz veya nekroz gibi süreçleri tetikleyebilir. Ayrıca oksidatif stres; kalp-damar hastalıkları, kanser, diyabet, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif bozukluklar, hatta yaşılanma süreci ile ilişkilendirilmektedir (Liguori ve ark., 2018).

Organizmanın oksidatif strese karşı temel savunma mekanizması enzimatik antioksidanlar (ör. süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve enzimatik olmayan antioksidanlar (ör. C vitamini, E vitamini, glutatyon, selenyum) aracılığıyla sağlanır. Bu denge korunduğu sürece oksidatif stresin zararlı etkileri baskılanabilir. Ancak dengenin bozulması kronik hastalık riskini artıran önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (Sies, 2015).

Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Enzimatik antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) yer alırken; enzimatik olmayan antioksidanlar arasında C vitamini, E vitamini,  $\beta$ -karoten, glutatyon ve selenyum sayılabilir (Birben ve ark., 2012).

Antioksidan savunma sisteminin yetersiz kaldığı durumlarda oksidatif stres baskın hale gelir ve bu durum kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, kanser ve yaşılanma süreçleriyle ilişkilendirilir (Lobo ve ark., 2010).

Antioksidanlar, serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücre ve dokularda yol açtığı zararlı etkileri engelleyen ya da azaltan biyomoleküllerdir. Bu moleküller, serbest radikallerin yüksek reaktivitesini nötralize ederek hücrede lipidler, proteinler ve DNA üzerinde meydana gelebilecek oksidatif hasarı önler (Pham-Huy ve ark., 2008).

Selenyum, insan sağlığı için gerekli olan esansiyel bir eser elementtir ve birçok biyolojik süreçte önemli rol oynar. Özellikle antioksidan savunma sistemlerinde görev alan selenyum, glutatyon peroksidaz (GPx), tioredoksin redüktaz ve selenoprotein P gibi selenoproteinlerin yapısına katılarak hücreleri oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı korur (Rayman, 2012). Normal fizyolojik düzeylerde selenyum, bağışıklık fonksiyonlarının düzenlenmesi, tiroid hormon metabolizması ve hücrel kırmızı-oksijen dengesi için kritik öneme sahiptir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi, bazı kanser türlerine karşı koruyucu etki ve yaşlanma sürecinde hücrel bütünlüğün korunması ile ilişkilendirilmiştir (Steinbrenner ve Sies, 2013). Bununla birlikte, selenyumun hem eksikliği hem de fazlalığı sağlık açısından risk taşır. Eksiklik durumunda bağışıklık zayıflaması, Keshan hastalığı olarak bilinen endemik kardiyomiyopati ve oksidatif stresin artışı rapor edilmiştir (Huang ve ark., 2012).

Katarakt, kas distrofisi, artrit, hemofilik anemi ve gece körlüğü gibi hastalıkların, insanlarda selenyum ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (Foster ve Suma, 1997).

Elwej ve arkadaşları (2016), sıçanlarda oluşturulan baryum kaynaklı kardiyotoksisite modelinde diyetle alınan selenyum ve C vitamininin olası koruyucu etkilerini incelemiştir. Araştırma tasarımı, farklı dozlarda baryum maruziyetine ek olarak selenyum ve C vitamini takviyelerinin uygulanmasını içermekte ve sonuçlar hem biyokimyasal hem de histopatolojik düzeyde değerlendirilmiştir. Çalışmada malondialdehit (MDA) düzeyleri ile süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri ölçülmüş, ayrıca kalp dokusuna ait histolojik incelemeler yapılmıştır. Bulgular, baryum maruziyetinin lipid peroksidasyonunu artırarak oksidatif stresi tetiklediğini, kardiyomiyositlerde ise şişme, sitoplazmik bozulma ve nekroz gibi yapısal hasarlara yol açtığını göstermiştir.



Koyu ve arkadaşları (2015), 2450 MHz frekansında elektromanyetik alana maruz bırakılan sıçanlarda tiroid dokusundaki biyolojik etkileri incelemiş ve bu süreçte selenyum ile L-karnitinin koruyucu rolünü değerlendirmiştir. Çalışmanın temel amacı, elektromanyetik alan maruziyeti sonucunda tiroid dokusunda gelişen oksidatif stres ve histopatolojik değişiklikleri ortaya koymak ve antioksidan desteklerin olası etkilerini belirlemektir. Deneysel gruplar, yalnızca elektromanyetik alan maruziyeti ve bununla birlikte selenyum ve/veya L-karnitin takviyeleri olacak şekilde düzenlenmiştir. Maruziyetin ardından alınan tiroid dokularında lipid peroksidasyonu (MDA düzeyleri) ve antioksidan enzim aktiviteleri ölçülmüş, ayrıca histopatolojik incelemelerle tiroid foliküllerinin yapısal bütünlüğü değerlendirilmiştir. Sonuçlar, elektromanyetik alanın tiroid dokusunda oksidatif stres düzeyini artırdığını, buna bağlı olarak foliküler düzensizlikler, sitoplazmik vakuol oluşumu ve hücre kayıpları meydana geldiğini göstermiştir. Bununla birlikte, selenyum ve L-karnitin uygulamalarının bu olumsuz etkileri belirgin şekilde azalttığı, antioksidan kapasiteyi artırdığı ve dokusal bütünlüğün büyük ölçüde korunduğu rapor edilmiştir. Araştırma, özellikle selenyumun oksidatif stresin yol açtığı hücresel hasarı hafifletmedeki potansiyelini ortaya koyması bakımından önemlidir. Çalışma doğrudan kalp dokusuna odaklanmamış olsa da elde edilen veriler serbest radikal üretimi, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma mekanizmaları üzerinden kalp dahil diğer organlarda da benzer koruyucu etkilerin öngörülebileceğini göstermektedir.

Perottoni ve arkadaşları (2004), sıçanlarda cıva ve selenit maruziyetinin aminolevülinatdehidrataz (ALA-D) aktivitesi ve çeşitli oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bu araştırma, selenyumun toksik ajanlara karşı biyokimyasal düzeyde koruyucu rolünü göstermesi bakımından önemlidir. Bulgulara göre, cıva maruziyeti ALA-D aktivitesinde belirgin bir azalma ve lipid peroksidasyonunda anlamlı bir artışa yol açmıştır. Bu sonuç, cıvanın hücresel düzeyde oksidatif stres aracılığıyla biyomoleküler hasara neden olduğunu göstermektedir. Selenit uygulaması ise ALA-D aktivitesini normale yakın seviyelere getirmiş ve lipid peroksidasyonunu azalttığı için selenyumun antioksidan kapasitesinin etkinliğini ortaya koymuştur. Araştırmada, selenyumun toksik etkiyi tamamen ortadan kaldırmadığı ancak biyokimyasal parametreler aracılığıyla hasarı önemli ölçüde hafiflettiği

vurgulanmıştır.

Karaca ve ark., (2019) yaptıkları bir çalışmada 12.5, 25 ve 35 mg/kg'a 90 günlük ACM subkronik maruziyetten sonra erkek sıçanlarda karaciğer ve böbrek toksisitesini araştırmışlar, biyokimyasal ve oksidatif hasar parametreleri plazma ile doku örneklerinde, karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik değerlendirmede belirlemişlerdir. Bunun sonucunda Acetamiprid'in oksidatif hasara neden olduğu ve karaciğeri etkilediğini, ayrıca plazma üre, ürik asit ve kreatinin seviyelerinde de azalma olduğunu belirtmişlerdir.

Su ve arkadaşları (2008), sıçanlarda selenyum ve cıva etkileşiminin böbrek dokusunda birikim ve oksidatif stres parametrelerine etkilerini incelemiştir. Çalışmanın amacı, cıva maruziyetinin biyokimyasal ve oksidatif stres mekanizmaları üzerinden oluşturduğu hasarı ve selenyumun bu süreçteki koruyucu rolünü ortaya koymaktır. Bulgulara göre, cıva maruziyeti dokularda belirgin lipid peroksidasyonu artışı ve oksidatif stres ile ilişkili bulunmuş; aynı zamanda süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitelerinde azalma gözlenmiştir. Bu durum, cıvanın dokularda oksidatif mekanizmalar aracılığıyla hasara yol açtığını göstermektedir. Selenyum uygulamasıyla, dokulardaki oksidatif stres parametrelerinde anlamlı bir azalma sağlanmış ve antioksidan enzim aktivitelerinde artış kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, selenyumun hücresel düzeyde etkili bir antioksidan koruma sunduğunu göstermektedir. Araştırmada ayrıca, selenyumun cıvanın dokularda birikimini azaltmadığı, ancak biyokimyasal hasarı önemli ölçüde hafiflettiği vurgulanmıştır.

Arıkan (2011), sıçanlarda cıva klorür ( $HgCl_2$ ) maruziyetinin kardiyotoksik etkilerini ve bu toksisiteye karşı sodyum selenit ile vitamin E'nin koruyucu rolünü incelemiştir. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde yürütülen bu yüksek lisans çalışması, ağır metal toksisitesinin kalp dokusu üzerindeki olası zararlarını ve antioksidanların bu süreçteki etkilerini değerlendiren önemli deneysel araştırmalardan biridir. Çalışmada  $HgCl_2$  maruziyeti ile tetiklenen kardiyotoksikite, histopatolojik incelemeler ve biyokimyasal parametreler üzerinden değerlendirilmiştir. Bulgular, cıva klorürün kalp dokusunda belirgin oksidatif stres artışı, malondialdehit (MDA) düzeylerinde yükselme ve antioksidan enzim aktivitelerinde azalma oluşturduğunu göstermiştir. Sodyum selenit

ve vitamin E uygulamalarının, bu olumsuz etkileri önemli ölçüde hafiflettiği görülmüştür. Özellikle lipid peroksidasyonunun azalması ve antioksidan enzim aktivitelerinin yükselmesi, antioksidanların kalp dokusunda koruyucu mekanizmaları aktive ettiğini ortaya koymaktadır. Ancak bu ajanların koruyucu etkileri tam anlamıyla HgCl<sub>2</sub>'nin toksik etkilerini ortadan kaldırmamış, yalnızca belirli ölçüde sınırlamıştır. Araştırma, ağır metal kaynaklı kardiyak hasarın önlenmesinde antioksidan tedavi stratejilerinin rolünü vurgulamaktadır. Özellikle sodyum selenit ile vitamin E'nin birlikte kullanımı, oksidatif stresin azaltılmasında ve kardiyomiyosit bütünlüğünün korunmasında etkili bir yaklaşım sunmaktadır. Bununla birlikte, etkinlik ve güvenliğin kesin olarak ortaya konulması için ek çalışmaların gerekliliği belirtilmiştir. Sonuç olarak, Arıkan'ın (2011) çalışması, ağır metal toksisitesinin kardiyak etkilerini açıklayan ve antioksidan tedavilerin potansiyel yararlarını gösteren değerli bir kaynak olarak kardiyotoksikite ve oksidatif stres literatürüne önemli katkı sağlamaktadır.

Sıçanlara düşük dozlarda (12,5; 25 ve 35 mg/kg vücut ağırlığı) 90 gün boyunca subkronik acetamiprid maruziyeti uygulanmış ve bu süreçte Acetamiprid'in toksik etkileri ile mekanizmaları incelenmiştir. Plazma ve testis dokusunda oksidatif hasar ve biyokimyasal parametreler, histolojik bulgular ile sperm kalitesi değerlendirilmiştir. Luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) seviyeleri düşük ve orta doz gruplarında artış gösterirken, yüksek doz grubunda azalma gözlemlenmiştir. Testosteron ve kolesterol seviyeleri doz artışıyla birlikte azalmış; maruziyet konsantrasyonlarına paralel olarak total antioksidan seviyesi (TAS) ve glutatyon (GSH) değerlerinde düşüş, total oksidan seviyesi (TOS) ve malondialdehit (MDA) seviyelerinde ise artış tespit edilmiştir (Arıcan, 2017).

Firidin ve arkadaşları (2015), *Oreochromis niloticus* türü balıklarda cıva ve cıva+selenyum maruziyetinin biyokimyasal etkilerini incelemiştir. Çalışmada özellikle antioksidan savunma sistemleri, lipid peroksidasyonu ve asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi değerlendirilmiştir. Bu kapsamlı yaklaşım, selenyumun toksisiteye karşı çok yönlü koruyucu etkisini ortaya koyması bakımından önemlidir. Bulgular, cıva maruziyetinin süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitelerinde azalmaya ve malondialdehit (MDA) seviyelerinde artışa yol açtığını göstermiştir. Bu

sonuç, cıvanın oksidatif stres aracılığıyla hücrel ve dokusal düzeyde hasar oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Selenyum takviyesi ile bu olumsuz etkilerin önemli ölçüde azaldığı, antioksidan enzim aktivitelerinin arttığı ve MDA seviyelerinin düştüğü belirlenmiştir. Bu durum, selenyumun oksidatif hasarı sınırlayan güçlü bir antioksidan rol üstlendiğini göstermektedir. Çalışmada ayrıca cıva maruziyetinin AChE aktivitesinde düşüşe yol açtığı, bunun da sinir ve kas fonksiyonlarında potansiyel bozulmaya işaret ettiği görülmüştür. Selenyum uygulaması, bu düşüşü kısmen engelleyerek nöro-kardiyak sistemde toksik etkinin azaltılmasına katkıda bulunmuştur. Bu mekanizmalar, ACM (acetamiprid) maruziyeti ile oluşabilecek kardiyak oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu açısından da benzerlik göstermektedir. Dolayısıyla Firidin ve arkadaşlarının çalışması, selenyumun ACM kaynaklı oksidatif stres ve doku hasarının önlenmesinde kullanılabileceğine dair güçlü bir literatür desteği sunmaktadır.

İlçe (2019) tarafından gerçekleştirilen yüksek lisans tezinde, sıçanlarda lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı böbrek hasarının biyokimyasal ve histopatolojik boyutları incelenmiş ve bu toksisiteye karşı sodyum selenit ile vitamin E'nin koruyucu etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın temel amacı, ağır toksik maddelerin organ hasarı oluştururken kullandığı oksidatif stres mekanizmalarını açığa çıkarmak ve antioksidan desteklerin bu süreçteki etkinliğini değerlendirmektir. Deneysel bulgular, LPS maruziyetinin böbrek dokusunda malondialdehit (MDA) düzeylerini artırdığını ve süperoksit dismutaz (SOD) ile glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitelerini azalttığını göstermiştir. Bu sonuçlar, oksidatif stresin LPS kaynaklı böbrek toksisitesinin temel mekanizması olduğunu doğrulamaktadır. Sodyum selenit ve vitamin E uygulamaları, bu parametrelerde belirgin iyileşme sağlamış, antioksidan savunma sisteminin güçlenmesine katkıda bulunmuştur. Ayrıca histopatolojik incelemelerde, antioksidan tedavi ile dokusal bütünlüğün korunduğu ve hücrel hasarın azaldığı saptanmıştır. Bu çalışma, sodyum selenit ve vitamin E'nin oksidatif stres kaynaklı organ hasarına karşı koruyucu ajanlar olarak potansiyellerini göstermesi bakımından önemlidir.

Talas ve arkadaşları (2008), gökkuşağı alabalığında (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792) kadmiyum ( $Cd^{2+}$ ) ve krom ( $Cr^{3+}$ ) maruziyetinin karaciğer dokusu üzerindeki toksik etkilerini ve bu etkilere karşı selenyumun antioksidan rolünü incelemiştir.

Araştırma, selenyumun oksidatif stresle ilişkili doku hasarını azaltmadaki potansiyelini ortaya koymak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bulgular, ağır metal maruziyetinin karaciğer dokusunda malondialdehit (MDA) seviyelerini yukselttiğini ve sũperoksit dismutaz (SOD) ile katalaz (CAT) aktivitelerini azalttığını gũstermiřtir. Bu sonuç,  $Cd^{2+}$  ve  $Cr^{3+}$  gibi ağır metallerin dokularda oksidatif stres aracılığıyla hasar oluşturduğunu doğrulamaktadır. Selenyum uygulaması, MDA dũzeylerini anlamlı şekilde dũřũrmũř, aynı zamanda SOD ve CAT aktivitelerini artırmıştır. Bũylece selenyumun antioksidan savunmayı gũlendirerek doku koruma mekanizmalarını etkinleştirdiği ortaya konulmuştur. Araştırmada, selenyumun ağır metal birikimini doğrudan azaltmadığı, ancak biyokimyasal dũzeyde oksidatif hasarı ũnemli ۆlũde ۆnlediđi de vurgulanmıştır.

### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hayvanlar**

Deneylerimizde 200-250 gr ağırlığındaki erkek Wistar ratlar kullanılmıştır. Ratlar, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Biriminden (DETAB) temin edilmiştir. Deney protokolü Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Protokol no: 2022 HADYEK-14) tarafından onaylandı ve deney hayvanlarının bakımı ve kullanımına ilişkin uluslararası yönergelere uygun olarak yapıldı.

Ratlar özel kafesler içerisinde (her kafeste 6 rat olacak şekilde) bakılarak, standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenmişlerdir. Ratlara 18- 22°C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık fotoperiyodu uygulanmıştır.

#### **3.2. Kimyasallar**

Neonikotinoid bir insektisit olan Acetamiprid'in ticari formülasyonu (Escape ®20SP, %20 Acetamiprid, Hektaş ticaret, Türkiye) ve antioksidan özelliğe sahip olan Sodyum selenit (%99 saflıkta, Sigma-Aldrich, Almanya) kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan diğer bütün kimyasallar Carlo Erba (İtalya) ve Sigma-Aldrich (Almanya) marka kullanılmıştır.

#### **3.3. Hayvanlara Uygulama Planı**

Ratlar, kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=18) olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Uygulama grubu ise kendi içinde üç alt gruba bölünmüştür. Tüm hayvan gruplarına ilişkin bilgiler aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Çizelge 3.1).

Acetamiprid uygulaması Sodyum selenit uygulamasından yarım saat sonra yapılmıştır. Deney 4 hafta (28 gün) sürmüştür ve uygulamalar günde bir defa sabah saatlerinde (09.00-10.00 arasında) aç olmayan hayvanlara oral gavaj yoluyla yapılmıştır. Acetamiprid ve Sodyum selenitin uygulandığı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir.

Çizelge 3.1: Hayvanlara uygulama planı

| Grup no | Gruplar              | Hayvan Sayısı | Uygulanan Maddeler ve Dozları                                                             |
|---------|----------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | Kontrol              | 6             | 1ml/kgv.a.distile su ile                                                                  |
| 2       | Sodyum selenit       | 6             | 1mg/kgv.a.distile su ile                                                                  |
| 3       | ACM                  | 6             | 1/10LD50,217mg/kgv.a.distile su ile                                                       |
| 4       | Sodyum selenit + ACM | 6             | 1mg/kgv.a.distile su ile Sodyum selenite+1/10LD50,217mg/kgv.a. distile su ile Acetamiprid |

### 3.3.1. Kontrol grubu

Her bir rata günlük 1 ml/kg vücut ağırlığında (v.a) distile su gavaj yoluyla verilmiştir.

### 3.3.2. Sodyum selenit uygulanan grup

Her bir rata günlük olarak 1 mg/kgv.a. sodyum selenit distile su içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir (Apaydin ve ark., 2015).

### 3.3.3. Acetamiprid uygulanan grup

Her bir rata günlük olarak 21,7 mg/kg v.a. (1/10 LD50) ACM distile su içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir (Chakroun ve ark., 2016).

### 3.3.4. Sodyum selenit+Acetamiprid uygulanan grup

Her bir rata günlük 1 mg/kg v.a. Sodyum selenit uygulamasından yarım saat sonra her bir rata günlük olarak 21,7 mg/kg v.a. (1/10 LD50) ACM distile su içinde çözülerek gavaj yoluyla verilmiştir.

Uygulama süresinin sonunda her gruptan 6 rat ketamin+ksilazin anestezisi altında anestezi uygulandı. Biyokimyasal analizler için steril ve vakumlu tüplere kalplerinden kan alınarak ötenazi yapıldı. Hayvanların organ ağırlıkları ölçüldükten sonra ışık mikroskobu incelemeleri için fiksasyonları yapılarak stoklandı.

Çalışmada kullanılan tüm gruplara ait parametreler istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Sodyum selenit uygulanacak gruba ait parametrelerin diğer gruplar ile karşılaştırılması çalışmanın doğru yorumlanması için gereklidir. Bu gruba ait parametrelerin verileri için literatürde bulunan önceki çalışmalardaki verilerin kullanılması intial kapsamına gireceğinden çalışma için tüm gruplar gereklidir. Bunun yanı sıra bir deney ortamındaki tüm bireylerin aynı fizyolojik ve stres koşullarına maruz kalması çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır.

### **3.4. Vücut ve Kalp Ağırlıklarının Ölçülmesi**

Deneyin 0. günü ve 4. haftanın sonunda tüm hayvanlar JADAVERNWT-6K marka terazide hayvan tartım modunda tartılmıştır.

Deneyin dördüncü haftasının sonunda, her gruptan 6 rat diseke edilerek kalp dokuları hızla çıkarılmış ve çevre dokulardan arındırıldıktan sonra KERN PCB marka terazide tartılmıştır.

### **3.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri**

Ratlardan alınan kalp dokuları, ışık mikroskobu incelemeleri için %10'luk nötral formalin ile 24 saat boyunca sabitlenmiştir. Dokular, yıkama ve dehidrasyon işlemlerinin ardından parafin bloklar halinde hazırlanmıştır. Hazırlanan parafin bloklardan, mikrotom (Microm HM 315, Walldorf, Almanya) kullanılarak 6-7 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitler, hematoksilin-eozin ile boyanmış (Özban ve Özmutlu, 1991), fotoğraf makinası ataçmanlı mikroskop (Nikon Optiphot-2, Nikon Coolpix P7100, Japonya) ile incelenmiş ve görüntüleri kaydedilmiştir. Her bir hayvandan alınan kalp dokusu örneklerinden 10 preparat değerlendirilmiştir.

### **3.6. İstatistiksel Analizler**

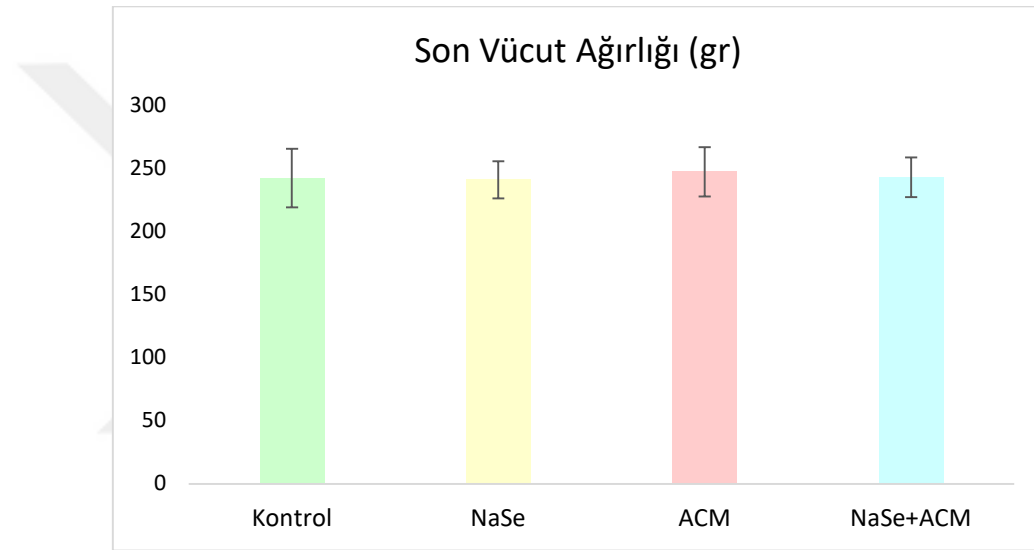
Biyokimyasal veriler ile vücut ve kalp organ ağırlıkları, IBM SPSS 20 programı kullanılarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi ile analiz edilmiştir.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.



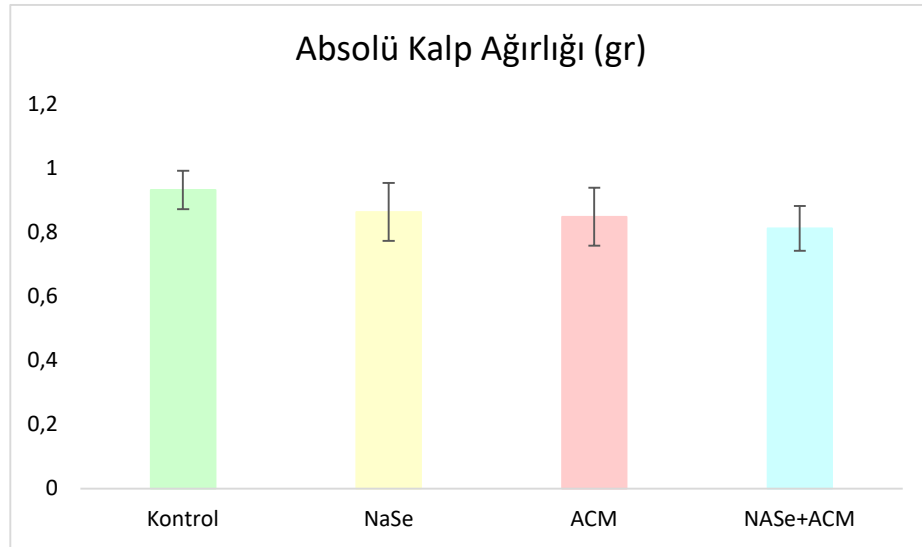
## 4. BULGULAR

### 4.1. Kalp Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

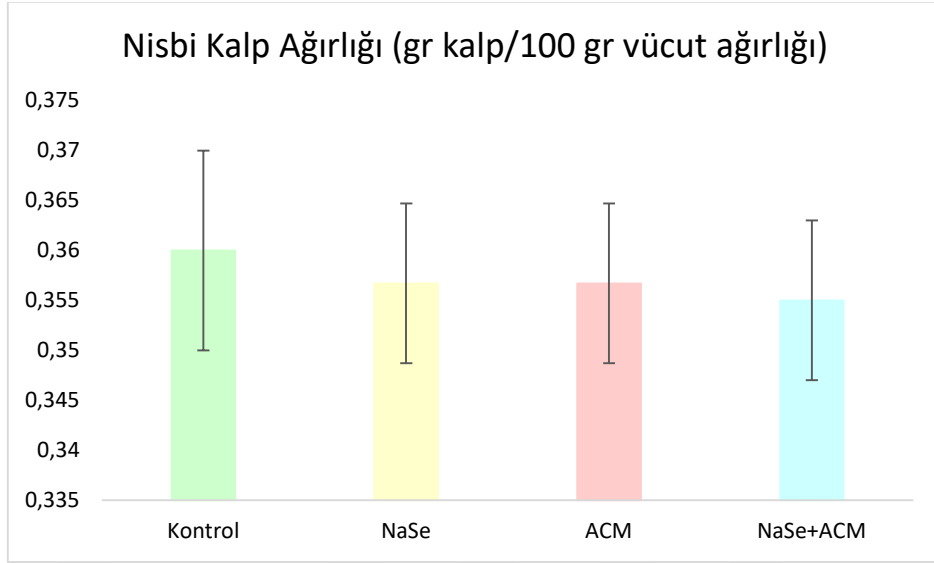
Deneyin 4. haftasının sonunda kontrol grubu, sodyum selenit uygulanan grup, acetamiprid uygulanan grup ve sodyum selenit+acetamiprid uygulanan gruplar son vücut ağırlığı, absolü kalp ağırlıkları ve nisbi kalp ağırlıkları bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Şekil 4.1, 4.2, 4.3).



Şekil 4.1: 4. haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların son vücut ağırlıklarının karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0.05).



Şekil 4.2: 4.haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların absolü kalp ağırlıklarının karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0.05).



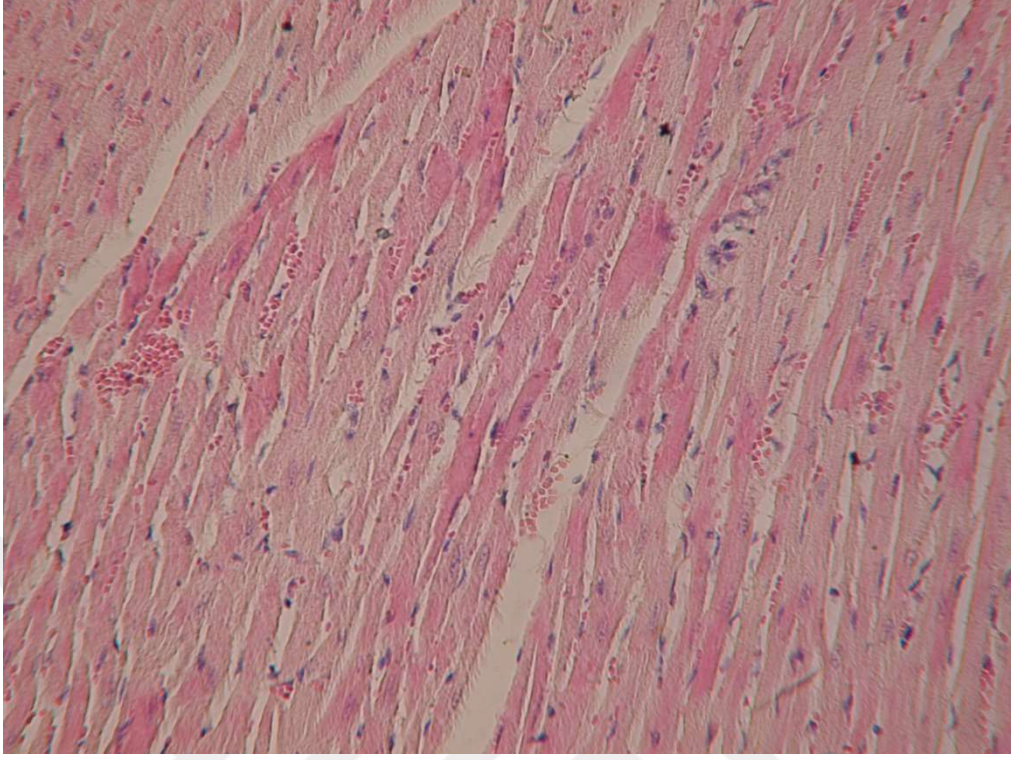
Şekil 4.3: 4.haftanın sonunda kontrol grubu ve muameleli grupların nisbi kalp ağırlıklarının karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0.05).

#### 4.2. Histopatolojik Bulguların Değerlendirmesi

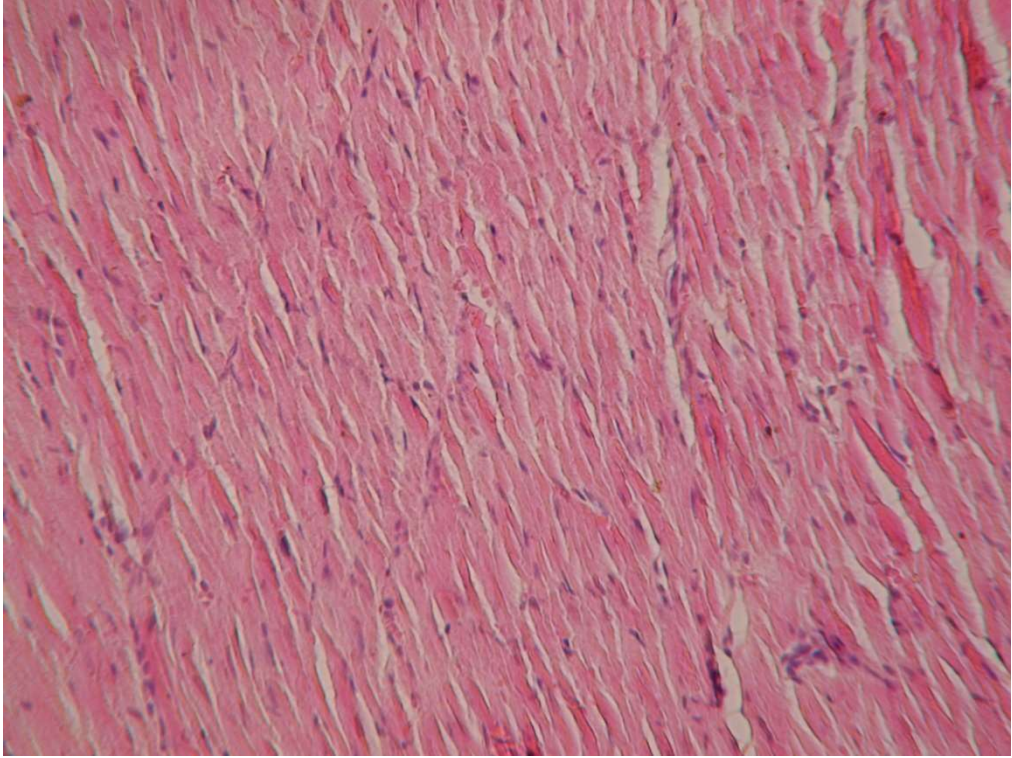
28 günlük uygulama süresinin sonunda ratların kalp dokuları ışık mikroskobu aracılığı ile incelendiğinde kontrol grubu ve sodyum selenit uygulanan ratların kalp dokularının normal histolojik yapıda olduğu gözlemlenmiştir. Miyositler (kas hücreleri) uzun, silindirik, dallanmış olarak ve çekirdek hücrenin ortasında belirgin şekilde görülmektedir (Şekil 4.4, 4.5).

Deneyin 4. haftasının sonunda acetamiprid uygulanan ratların kalp dokularında orta derecede konjesyon, hücre sitoplazmasında vakuolleşme, nekrotik alan ile hafif derecede inflamasyon, miyositlerde dejenerasyon ve disorganizasyon gözlemlenmiştir (Şekil 4.6, 4.7, 4.8).

Uygulama süresinin sonunda sodyum selenit + acetamiprid uygulanan ratların kalp dokularında hafif derecede konjesyon ve nekrotik alan tespit edilmiştir (4.9, 4.10).

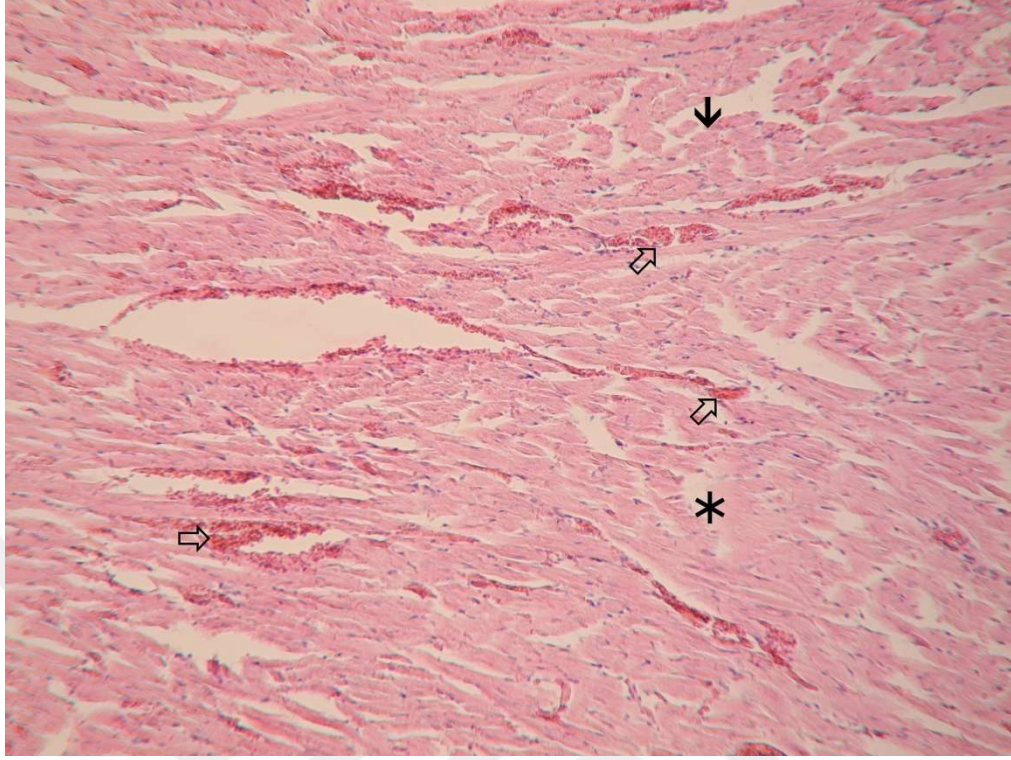


Şekil 4.4: Kontrol grubu ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü. H&E, X20

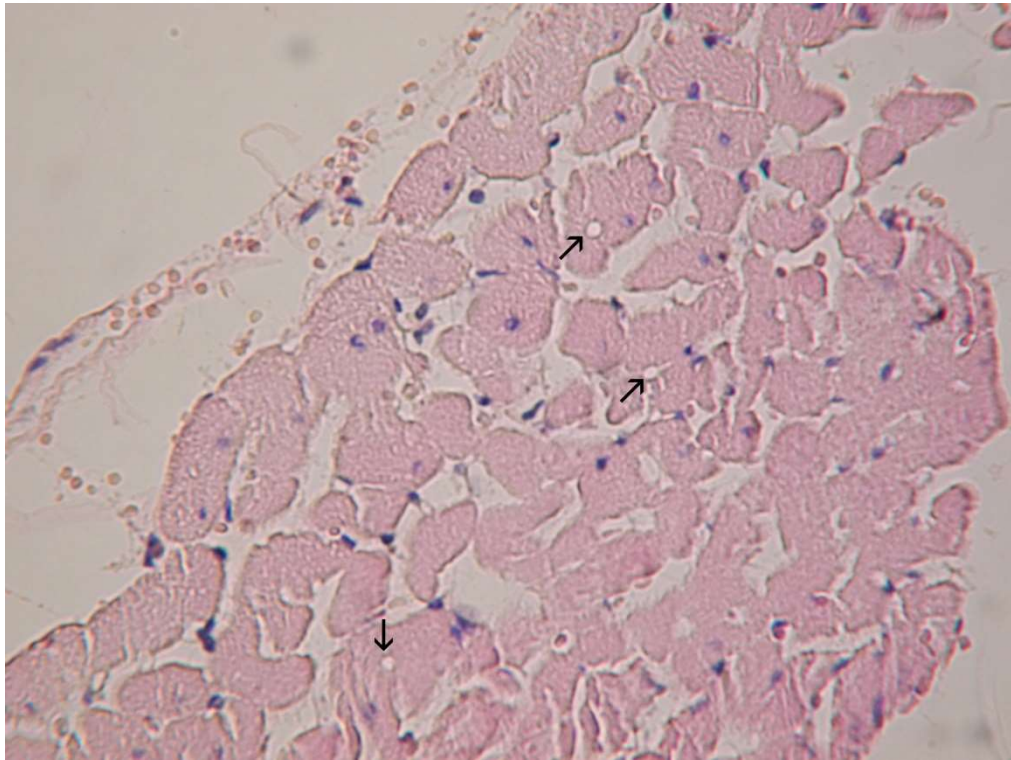


Şekil 4.5: Sodyum selenit uygulanan ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü.  
H&E, X20



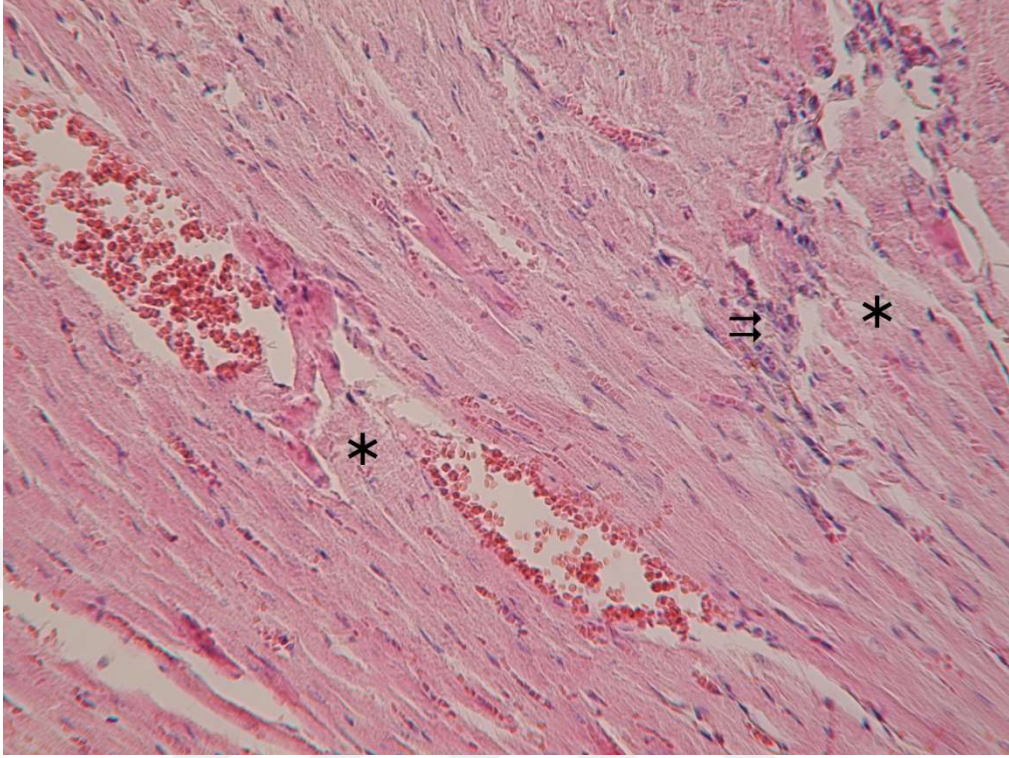


Şekil 4.6: Acetamidrid uygulanan ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü. ⇨: konjesyon, \*: nekrotik alan, ↓: miyositlerde dejenerasyon. H&E, X10

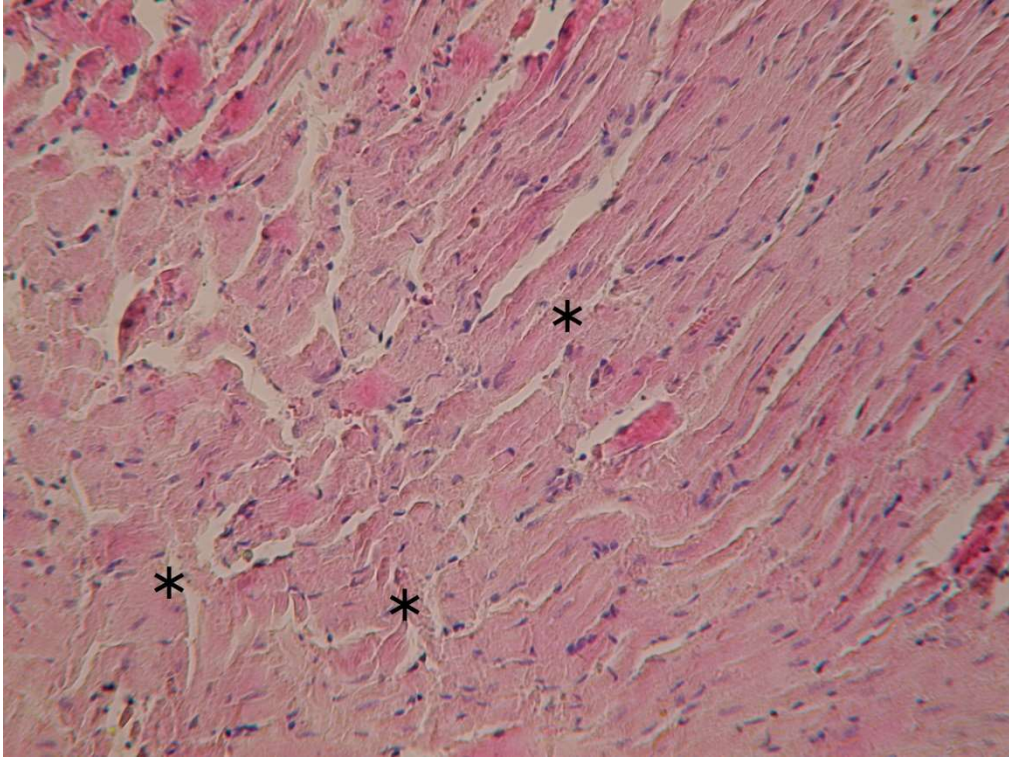


Şekil 4.7: Acetamidrid uygulanan ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü. →: vakuolleşme. H&E, X40

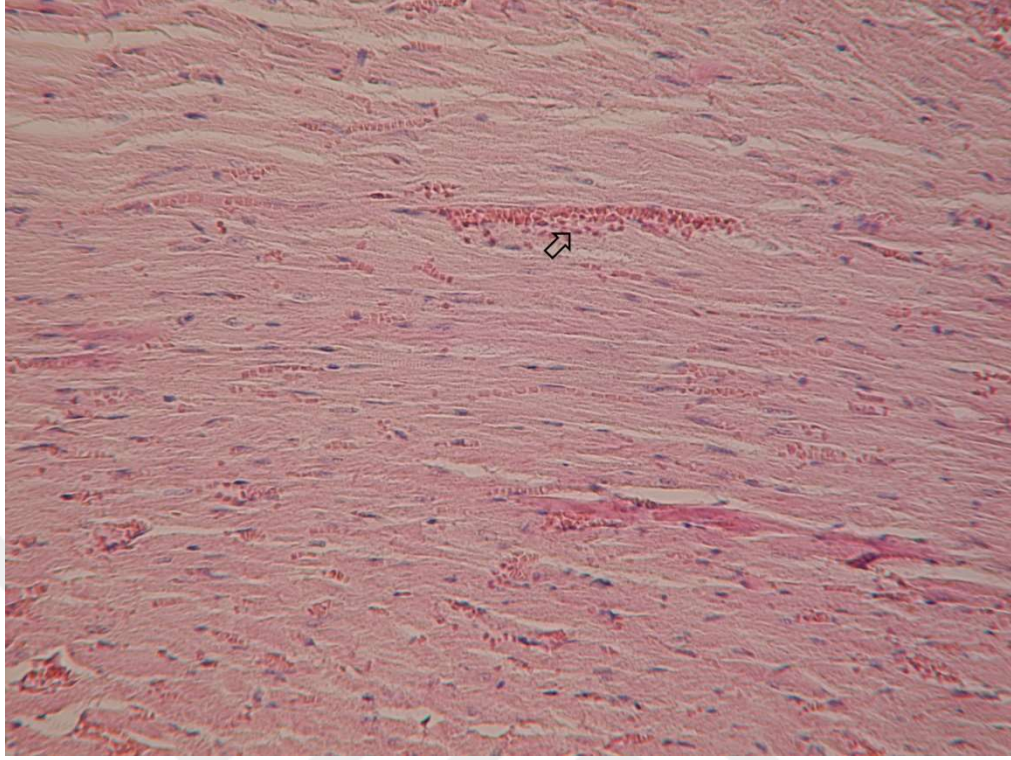




Şekil 4.8: Acetamiprid uygulanan ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü. \*: nekrotik alan, ⇔: inflamasyon. H&E, X20



Şekil 4.9: Sodyum selenit + Acetamiprid uygulanan ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü. \*: nekrotik alan, H&E, X20



Şekil 4.10: Sodyum selenit + Acetamiprid uygulanan ratların kalp dokularının histolojik görüntüsü. \*: nekrotik alan, ⇨: konjesyon, H&E, X20

Çizelge 4.1: Kalp dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi.

| Gruplar                      | Histopatoloji |               |           |             |                             |                                |
|------------------------------|---------------|---------------|-----------|-------------|-----------------------------|--------------------------------|
|                              | Vauolleşme    | Nekrotik alan | Konjesyon | İnflamasyon | Kas liflerinde dejenerasyon | Kas liflerinde disorganizasyon |
| Kontrol                      | -             | -             | -         | -           | -                           | -                              |
| Sodyum selenit               | -             | -             | -         | -           | -                           | -                              |
| Acetamiprid                  | ++            | ++            | ++        | +           | +                           | +                              |
| Sodyum selenit + Acetamiprid | -             | -             | +         | +           | -                           | +                              |

Skorlama derecesi: (-) yok, (+) hafif, (++) orta, (+++) şiddetli



## 5. TARTIŞMA

Kalp, yüksek enerji gereksinimi ve zengin mitokondri içeriği nedeniyle oksidatif strese son derece duyarlı bir organdır. Bu nedenle çevresel toksinler, pestisitler ve ağır metaller gibi oksidan ajanlara maruz kalındığında, kardiyak hücrelerdeki redoks dengesi kolaylıkla bozulabilmektedir (Yılmaz, 2009). Oksidatif stresin artışı, hücresel membran lipidlerinin peroksidasyonuna, mitokondriyal disfonksiyona, iyon kanallarının regülasyonunda bozulmaya ve sonuçta kardiyak kontraktilitenin azalmasına yol açmaktadır (Demir ve ark., 2011).

Neonikotinoid grubuna dahil olan Asetamiprid (ACM), sinir sisteminde nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak nörotoksik etki göstermesinin yanı sıra, dolaylı olarak kardiyotoksik etkiler de oluşturabilmektedir (Ünver ve Uysal, 2014). ACM maruziyeti sonrasında reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artması, kalp dokusunda oksidatif dengeyi bozarak lipid peroksidasyonunu (MDA artışı) tetiklemekte ve antioksidan savunma enzimlerinde (SOD, CAT, GPx) azalmaya neden olmaktadır (Zhang ve ark., 2011; Dhouib ve ark., 2017).

Deney hayvanlarında yapılan toksikolojik araştırmalarda vücut ve organ ağılıklarındaki değişiklikler incelenen test maddesinin etkilerini arattırma bir kriter olarak kullanılmaktadır. Çünkü kimyasallar ile organ ve vücut ağırlıkları hem toksikolojik etkinin hem de histopatolojik bulguların göstergesidir (Nirogi ve ark., 2014). Bununla birlikte kalp ağırlığı, kardiyovasküler hastalıkların morfolojik göstergeleri arasında önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Normal sınırların üzerindeki kalp ağırlığı genellikle miyokardiyal hipertrofi, fibrozis veya metabolik stres gibi patolojik süreçlerle ilişkilidir. Bu değişiklikler, kalp dokusunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü etkileyerek, uzun vadede kardiyak disfonksiyon ve kalp yetmezliği riskini artırmaktadır (Molina ve DiMaio, 2012). Kalp ağırlığındaki artışın temel nedenlerinden biri kardiyomiyosit hipertrofisidir. Bu süreçte hücre boyutunda meydana gelen genişleme, artmış oksidatif stres, kalsiyum dengesizliği ve enerji metabolizmasındaki bozulmalarla yakından ilişkilidir. Özellikle kronik hipertansiyon, obezite ve toksik madde maruziyetleri gibi durumlarda kalp kası lifleri hipertrofiye uğrar, interstisyel matriks kalınlaşır ve buna bağlı olarak kalp kütlesi artar. Bu morfometrik artışın eşlik ettiği

histopatolojik değişiklikler arasında miyofibril dejenerasyonu, çekirdek hipertrofisi, vakuolizasyon ve fibrozis dikkat çekmektedir (Skurdal ve ark., 2016).

Kalp ağırlığı ayrıca sistemik hastalıklar ve çevresel toksinlerle de değişebilmektedir. Ağır metal, pestisit veya elektromanyetik alan maruziyetleri gibi çevresel stresörlerin kalp dokusunda oluşturduğu oksidatif stres, hücre içi lipid peroksidasyonu ve mitokondriyal disfonksiyon, zamanla kalp dokusunun yapısal bütünlüğünü bozarak ağırlıkta artışa neden olabilmektedir (Demir ve ark., 2011; Abdelrahman ve ark., 2024). Öte yandan, kalp ağırlığındaki anormal azalmalar da önem taşımaktadır. İleri evre kardiyak atrofi, malnütrisyon, hipoksi veya mitokondriyal enerji eksiklikleri sonucu gelişebilir ve kalp kası liflerinde küçülme, çekirdek yoğunlaşması ve hücresel kayıplarla karakterizedir (Garland ve ark., 2024).

Bu tez çalışmasında ACM vücut ağırlığı ile kalp dokusu organ ağırlıklarında istatistiksel olarak herhangi bir değişikliğe sebep olmamıştır. Bu çalışmada değerlendirilen histopatolojik parametrelere bakıldığında ileri seviyede değişikliklerin olmaması vücut ve organ ağırlıklarında istatistiksel olarak bir değişiklik oluşturmamışını açıklamaktadır.

Kalp dokusu, yüksek enerji gereksinimi ve yoğun oksijen tüketimi nedeniyle oksidatif stresin en hassas hedeflerinden biridir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin antioksidan savunma mekanizmalarını aşması sonucu oluşur ve hücrel bileşenlerde (lipitler, proteinler, DNA) ciddi hasara neden olabilir (Dubois-Deruy ve ark., 2020). Kalp kası hücrelerinde artan ROS düzeyleri, mitokondriyal disfonksiyon, hücre zarında peroksidasyon ve hücre ölümünü tetikleyerek yapısal bozulmalara yol açar (Peoples ve ark., 2019). Histopatolojik olarak bu süreç, miyokardiyal hücrelerde nekroz, interstisyel fibrozis, kapiller dejenerasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu şeklinde kendini gösterir. Bu değişiklikler, hem akut iskemi-reperfüzyon hasarlarında hem de kronik kalp yetmezliği gibi durumlarda gözlemlenmiştir (Rotariu ve ark., 2022). ROS'un birikimiyle birlikte kalp dokusunda kollajen birikimi artar ve bu durum miyokardiyal sertleşmeye yol açarak kalp fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (Rizvi ve ark., 2021).



Dubois-Deruy ve arkadaşları (2020), oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklardaki merkezi rolünü vurgulamış ve antioksidan savunmanın zayıfladığı durumlarda kalp dokusunda geri dönüşü olmayan yapısal değişikliklerin meydana geldiğini belirtmiştir. Benzer şekilde, yaşlanma modelinde yapılan bir çalışmada, artan oksidatif stresin kardiyak hücre sayısında azalma, doku düzeninde bozulma ve fibrozis ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Kalp dokusunda ACM'ye bağlı hasarın patogenezi, ROS artışı ile mitokondriyal membran bütünlüğünün bozulması, ATP sentezinde azalma ve iyon dengesinin kaybı gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir (Rizvi ve ark., 2021).

Dhouib ve arkadaşları (2017), erkek Wistar ratlarda oral ACM uygulamasının ardından plazma asetilkolinesteraz aktivitesinde artış, serebellum ve kalp dokularında MDA artışı, SOD ve CAT aktivitelerinde azalma saptamışlardır. Histopatolojik olarak, kardiyak kas liflerinde dejenerasyon, vakuolleşme ve miyofibril düzensizlikleri rapor edilmiştir.

Benzer şekilde, Noaishi ve ark., (2016) tarafından yapılan subkronik ACM toksisitesi çalışmasında, rat kalp dokusunda yüksek doz ACM maruziyetinin belirgin oksidatif stres indüklediği, katalaz ve glutatyon S-transferaz aktivitelerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Histopatolojik olarak miyokardiyal dejenerasyon, konjestif değişiklikler ve mitokondriyal bozulmalar gözlenmiştir. Bu durum, ACM'nin kardiyak dokuda enerji metabolizmasını olumsuz etkileyerek hücrel nekrozu tetiklediğini göstermektedir. Lin ve ark., (2007b) çalışmasında, carbaryl adlı pestisit zebra balığı embriyolarında perikardiyal ödem ve bradikardi oluşturduğu bildirilmiştir. Her ne kadar farklı bir pestisit sınıfına ait olsa da bu bulgu pestisitlerin kalp gelişimi üzerindeki toksik etkilerinin benzer mekanizmalarla ortaya çıktığını desteklemektedir.

Aynı şekilde, Devan ve ark., (2015) çalışmasında da Asetamiprid maruziyeti sonrası kalp enzimlerinde ve serum biyokimyasındaki değişikliklerin, kardiyak fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bu toksik etkiler ışığında, Sodyum Selenit ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) gibi antioksidan bileşiklerin koruyucu potansiyelleri önem kazanmaktadır. Selenyum, glutatyon peroksidaz (GPx) ve tiyoredoksin redüktaz (TrxR) gibi enzimlerin kofaktörü olarak, ROS'u nötralize eder ve lipid peroksidasyonunu azaltır (Kieliszek ve ark., 2017). Özellikle kardiyak dokuda, Selenyum'un varlığı redoks homeostazını koruyarak

mitokondriyal fonksiyonları desteklemekte, apoptoz ve nekrozu sınırlamaktadır (Talas ve ark., 2008).

Bu tez çalışmasında da acetamiprid uygulaması ratların kalp dokusunda orta ve hafif derecede vakuolleşme, konjesyon, nekrotik alan, inflamasyon, kalp kası hücrelerinde dejenerasyon ve disorganizasyon gibi histopatolojik değişikliklere sebep olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular literatür ile korelasyon göstermektedir. Ancak gözlemlenen bu patolojik değişikliklerin hafif ve orta derecede olmasının sebebi uygulama miktarı ile uygulama süresinin kalpte şiddetli değişiklik oluşturacak seviyede olmamasından kaynaklanabilir.

Ağır metal toksisitesi üzerine yapılan deneysel modeller, Selenyum'un kalp üzerindeki koruyucu rolünü açıkça göstermektedir. Arıkan (2011) tarafından yapılan tez çalışmasında, HgCl<sub>2</sub> maruziyetinin sıçan kalp dokusunda oluşturduğu kardiyotoksik etkilerin sodyum selenit ve E vitamini uygulaması ile azaltıldığı bildirilmiştir. Çalışmada, HgCl<sub>2</sub> uygulamasının ardından MDA düzeyleri artarken, SOD ve GPx aktiviteleri azalmıştır; selenyum tedavisi ile bu parametreler anlamlı biçimde normale yaklaşmıştır. Histopatolojik analizler de selenyumun kardiyak doku bütünlüğünü koruduğunu göstermiştir.

Elwej ve ark., (2016) tarafından yapılan başka bir çalışmada, baryumun neden olduğu kardiyotoksikite modelinde Selenyum ve C vitamini uygulaması sonucunda oksidatif stres belirteçlerinin azaldığı ve kalp dokusundaki morfolojik hasarın hafiflediği rapor edilmiştir. Benzer biçimde, Mansouri ve ark. (2021), LPS ile indüklenen inflamasyon modelinde Selenyumun MDA düzeylerini azalttığını, SOD ve CAT aktivitelerini artırdığını ve dokusal stres yanıtını baskıladığını göstermiştir. Bu sonuçlar, Selenyumun farklı toksik ajanlara karşı evrensel antioksidan ve kardiyoprotektif etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, Selenyumun E vitamini ile sinerjik etki gösterdiği de çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir.

Arıkan (2011) ve İlçe (2019) tezlerinde, her iki antioksidanın birlikte kullanımının tek başına uygulamalara göre daha güçlü koruyucu etki sağladığı bildirilmiştir. Selenyumun

kardiyak koruma mekanizması yalnızca oksidatif stresi azaltmakla sınırlı değildir. Bu element, mitokondriyal zar stabilitesini güçlendirmekte,  $Ca^{2+}$  homeostazını düzenlemekte ve inflamatuvar yanıtı baskılamaktadır. Böylece Selenyum, ACM maruziyetiyle ilişkili kardiyomiyosit dejenerasyonu ve enerji dengesizliğini azaltma potansiyeline sahiptir (Kieliszek ve ark., 2017).

Bu mekanizmalar, ACM'ye bağlı kardiyotoksisitenin önlenmesinde Sodyum Selenit'in terapötik bir ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ancak Selenyumun dozaj, uygulama süresi ve formuna bağlı olarak toksik potansiyele sahip olabileceği de unutulmamalıdır (Duntas ve ark., 2014).

Bu tez çalışmasında da acetamiprid ile birlikte sodyum selenit uygulaması ratların kalp dokusunda çok hafif derecede konjesyon ve nekrotik alan gibi histopatolojik değişikliklere sebep olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular literatür ile korelasyon göstermektedir. Sodyum selenit bu etkisini, acetamipridin oluşturduğu ROS'lerini azaltarak veya antioksidan enzim aktivitesini artırarak kalp hücrelerini oksidatif stresin zararlı etkisinden korumuş olması mümkündür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Artan Dünya nüfusunun gıda ihtiyacının karşılanması pek çok toplum ve ülkede problem haline gelmeye başlamıştır. Bu sorunu gidermek veya azaltmak için gıda üretimin artırılması, üretilen tarım ürünlerinin raf ömrünün uzatılması, tarım ürünlerine zarar veren pestlerin ortadan kaldırılması amacıyla tarım ilaçlarının kullanımı kaçınılmazdır. Ancak bazen bu kimyasallarının bilinçsiz kullanımı besin ürünlerinde kalıntılara sebep olmakta ve besin zinciri aracılığıyla insanlara kadar ulaşmaktadır. Bu sebeple insanlar istemeden de olsa tarım ilaçlarının zararlı etkilerine maruz kalmaktadır. Buna karşılık pek çok besinde bulunan antioksidan maddeler serbest radikal oluşumunu azaltarak hücrel hasara karşı koruma sağlamaktadır.

Bu nedenlerle pestisitlerin zararlı etkilerinden korunmak için bu gibi tarım ilaçlarının kullanımı denetlenmeli, mümkünse asgari seviyeye çekilmeli, daha güvenilir ve daha az toksik kimyasalların tarımda kullanımı teşvik edilmeli veya selenyum gibi antioksidan maddelerin diyetle bulunmasına dikkat edilmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

- Abdelrahman, R.E., Hassan, S.M., Morgan, M.A. (2024). Acetamiprid induces cardiotoxicity in rats by dysregulating  $\alpha 7$  nAChR and its downstream targets: The ameliorative role of resveratrol. *Toxicology and Applied Pharmacology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39067744/>
- Abdelrahman, R.E., Hassan, S.M., Morgan, M.A. (2025). Resveratrol mitigates acetamiprid-induced cardiotoxicity in male rats through regulation of inflammatory-related genes and tissue proteins. *Journal of Biochemical and Toxicology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40421792/>
- Akdoğan, E., Yıldız, A., ve Demir, H. (2021). Pestisitlerin önemi ve ekosisteme etkileri. *Tarım Bilimleri Dergisi*, 27(2), 145–158. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1189273>
- Al-Swefee, D.Z., Mohammed, A.J. ve Al-Chalabi, S.M., (2018). Biochemical, histopathological and molecular alterations in albino mice as biomarkers for exposure to acetamiprid insecticide. *Journal of Research in Ecology*, 6(2): 1940-1951.
- Annabi, E., Salem, I.B. ve Abid-Essefi, S., (2019). Acetamiprid, a neonicotinoid insecticide, induced cytotoxicity and genotoxicity in PC12 cells. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 29:8, 580-586, DOI: 10.1080/15376516.2019.1624907.
- Arıcan, Y.E., (2017). Neonikotinoid Grubu İnsektisitlerden Asetamiprid'in Erkek Üreme Sistemi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Arıkan, H. (2011). Ratlarda civa kloridin kardiyotoksik etkisi üzerine sodyum selenit ve vitamin E'nin koruyucu rolü (Yüksek Lisans Tezi). Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye.
- Aşçı, H., Savran, M., Gümral, N., Çömlekçi, S., ve Özmen, Ö. (2020). Ratlarda 2.45 GHz elektromanyetik alan kaynaklı kalp dokusu hasarı üzerine C vitamininin koruyucu etkileri. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 27(1), 23–30. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.594383>
- Apaydin, F.G., Kalender, S., Bas, H., Demir, F. ve Kalender, Y., (2015). Lead Nitrate Induced Testicular Toxicity in Diabetic and Non-Diabetic Rats: Protective Role of Sodium Selenite, *Braz. Arch. Biol. Technol.*, 58(1): 68-74.
- Bildik, A, Vur, F, Çamaş H, Dede S, Sekin S., (1996). Beyaz Kas Hastalıklı Kuzularda Hemoglobin Tipleri ile Lipid Peroksidasyonu ve Glutatyon Düzeylerinin Araştırılması. *Y.Y.Ü . Vet. Fak. Derg.*, Van, 7(1 -2), 95-98.
- Birben, E., Sahiner, U.M., Sackesen, C., Erzurum, S., ve Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9–19.

<https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>

- Borges, L.P., Brandao, R., Godoi, B., Nogueira, C.W., Zeni, G., (2008). Oral Administration of Diphenyl Diselenide Protects Against Cadmium – Induced Liver Damage in Rats. *Chemico –Biological Interactions*, 171, 15-25.
- Bravo, A., Likitvivatanavong, S., Gill, S.S., ve Soberón, M., (2011). *Bacillus thuringiensis*: A story of a successful bioinsecticide. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 41(7), 423–431. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2011.02.006>
- Brenneisen, P., Steinbrenner, H. ve Sies, H., 2005. Selenium, Oxidative Stres, and Health Aspects, *Mol. Aspects Med.*, 26 (4-5), 256-267.
- Burk, R.F., Brown, D.G., Seely, R.J. ve Scaief, C.C. (1972). Influence of dietary and injected selenium on whole-body retention, route of excretion, and tissue retention of  $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$  in the rat. *The Journal of nutrition*. 102(8):1049-55.
- Carroll, L., Davies, M.J. ve Pattison, D.I., (2015). Reaction of low-molecular-mass organoselenium compounds (and their sulphur analogues) with inflammation-associated oxidants, *Free Radic. Res.* 49: 750–767.
- Chouhan, S., Kushwaha, P., Kaul, R., Flora, S. J. S. (2013). Co-Administration of Selenium but not Iron Prevents Fluoride Toxicity in Rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 3, 113–120.
- Chakroun, S., Ezzi, L., Grissa, I., Kerkeni, E., Neffati, F., Bhourri, R., Sallem, A., Najjar, M.F., Hassine, M., Mehdi, M. Haouas, Z. ve Ben Cheikh, H., (2016). Hematological, biochemical, and toxicopathic effects of subchronic acetamiprid toxicity in Wistar rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 25191–25199.
- Coats, J.R. (2018). Insecticides: Past, present, and future. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 53(1), 1–10. <https://doi.org/10.1080/03601234.2017.1391838>
- Çavaş, T., Cinkılıç, N., Vatan, O., Yılmaz, D. ve Coşkun, M., (2012). In vitro genotoxicity evaluation of acetamiprid in CaCo-2 cells using the micronucleus, comet and  $\gamma$ -H2AX foci assays, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 104(3): 212–217pp.
- Daraban, G.M., Hlihor, R.M. ve Suteu, D., (2023). Pesticides vs. Biopesticides: From Pest Management to Toxicity and Impacts on the Environment and Human Health. *Toxics*, 11(12): 983; <https://doi.org/10.3390/toxics11120983>
- Demir, A., Yılmaz, I., ve Şimşek, F. (2011). Effects of pesticides on oxidative stress in rats. *Turkish Journal of Biology*, 35(4), 501–508.
- Deng, H., Wang, D., Peng, R., Wang, S., Chen, J., Zhang, S., Dong, B., ve Wang, X. (2005). The electroporation effects of high power pulse microwave and

- electromagnetic pulse irradiation on the membranes of cardiomyocyte cells and the mechanism therein involved. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, Journal of Biomedical Engineering*, 22(4), 672–676.
- Devan, R. K. S., Mishra, A., Prabhu, P. C., Mandal, T. K., ve Panchapakesan, S. (2015). Sub-chronic oral toxicity of acetamiprid in Wistar rats. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 97(9), 1236–1252. <https://doi.org/10.1080/02772248.2015.1086776>
- Dhouib, I.B., Annabi, A., Doghri, R., Rejeb, I., Dallagi, Y., Bdiri, Y., Lasram, M.M., Elgaaied, A., Marrakchi, R., Fazaa, S. ve Gati, A., (2017). Neuroprotective effects of curcumin against acetamiprid-induced neurotoxicity and oxidative stress in the developing male rat cerebellum: biochemical, histological, and behavioral changes. *Environmental Science and Pollution Research*, 24: 27515–27524. DOI 10.1007/s11356-017-0331-5.
- Dubois-Deruy, E., Peugnet, V., Turkieh, A., ve Pinet, F. (2020). Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants*, 9(9): 864. <https://doi.org/10.3390/antiox9090864>
- Duntas, L.H. ve Benvenga, S., (2014). Selenium: an element for life. *Endocrine*. 48, 756-75
- Dülger, İ., (2018). Acetamiprid'in (Neonikotinoid İnsektisit) *Xenopus Laevis* (Anura; Pipidae) Embriyo ve Larvaları Üzerindeki Teratojenik Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Elbert, A., Haas, M., Springer, B., Thielert, W., ve Nauen, R. (2008). Applied aspects of neonicotinoid uses in crop protection. *Pest Management Science*, 64(11), 1099–1105. <https://doi.org/10.1002/ps.1616>
- Elwej, A., Ghorbel, I., Chaabane, M., Soudani, N., Marrekchi, R., Jamoussi, K., ve Boudawara, T. (2016). Protective effects of dietary selenium and vitamin C in barium-induced cardiotoxicity. *Human & Experimental Toxicology*, 36(11), 1146–1157. <https://doi.org/10.1177/0960327116678271>
- Farkas, A. (2022). Physiological and metabolic alterations induced by neonicotinoid insecticide formulations in *Daphnia magna*: Effects on swimming activity, thoracic limb movement, and heart rate. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 41(4), 1000–1011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35091852/>
- Farooqui T.A., (2013). Potential link among biogenic amines-based pesticides, learning and memory, and colony collapse disorder: a unique hypothesis. *Neurochemistry international*, 62(1):122-36
- Fernández-Lázaro, D., Mielgo-Ayuso, J., Seco Calvo, J., Córdova Martínez, A., Caballero García, A., (2020). Modulation of exercise-induced muscle damage, inflammation, and oxidative markers by curcumin supplementation in a physically

- active population: A systematic review. *Nutrients*, 12(2), 501. <https://doi.org/10.3390/nu12020501>
- Firidin, G., Kargin, F., Fırat, Ö., Cogun, H. Y., Fırat, Ö., Firidin, B., ve Yüzereroğlu, T. A. (2015). Antioxidant defence systems, lipid peroxidation and acetylcholinesterase activity of *Oreochromis niloticus* exposed to mercury and mercury+selenium. *Fresenius Environmental Bulletin*, 24(5), 1958–1965.
- Ford, K.A., Gulevich, A.G., Swenson, T.L. ve Casida, J.E., (2011). Neonicotinoid insecticides: oxidative stress in planta and metallo-oxidase inhibition. *J Agric Food Chem*. 59:4860–4867.
- Foster, L. H., ve Sumar, S. (1997). Selenium in health and disease: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 37(3), 211–228. <https://doi.org/10.1080/10408399709527798>
- Garland, J., Cvetanovska, M., Ibrahim, R., ve Cox, M. (2024). Transverse dimension measurement of the heart is a good surrogate measure for heart weight. *Australian Journal of Forensic Sciences*. <https://doi.org/10.1080/00450618.2023.2252481>
- Goraca, A., Ciejka, E., ve Piechota, A. (2010). Effects of extremely low frequency magnetic field on the parameters of oxidative stress in heart. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 61(3), 333–338.
- Goel, G., Makkar, H. P. S., Francis, G., Becker, K., (2007). Phorbol esters: Structure, biological activity, and toxicity in animals. *Int. J. Toxicol.*, 26 (4): 279-288.
- Güney, M., Özgüner, F., Oral, B., Karahan, N., ve Mungan, T. (2007). 900 MHz radiofrequency-induced histopathologic changes and oxidative stress in rat endometrium: Protection by vitamins E and C. *Toxicology and Industrial Health*, 23(7), 411–420. <https://doi.org/10.1177/0748233707080906>
- Halliwell, B., ve Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine* (5th ed.). Oxford University Press.
- Huang, Z., Rose, A. H., ve Hoffmann, P. R. (2012). The role of selenium in inflammation and immunity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 16(7), 705–743. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4145>
- Ilçe, F., (2019). *Ratlarda LPS'nin sebep olduğu böbrek hasarı üzerine sodyum selenit ve vitamin E'nin koruyucu rolü (Yüksek Lisans Tezi)*. Yozgat Bozok Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye.
- Isman, M.B. (2022). Pesticides vs. biopesticides: From pest management to toxicity and regulation. *Environmental Research*, 212, 113452. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113452>



- Iwasa, T., Motoyama, N., Ambrose, J. T., ve Roe, R. M. (2004). Mechanism for the differential toxicity of neonicotinoid insecticides in the honey bee, *Apis mellifera*. *Crop Protection*, 23(5), 371–378. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2003.08.018>
- Jaga, K. ve Dharmani, C. (2006). The epidemiology of pesticide exposure and cardiovascular disease: A review. *Rev Environ Health*, 21(4), 245–258. <https://doi.org/10.1515/REVEH.2006.21.4.245>
- Jeschke, P., Nauen, R., Schindler, M., ve Elbert, A. (2011). Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(7), 2897–2908. <https://doi.org/10.1021/jf101303g>
- Karaca, B.U., Arican, Y.E., Boran, T., Binay, S., Okyar, A., Kaptan, E., ve Özhan, G. (2019). Toxic effects of subchronic oral Acetamiprid exposure in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 35(11-12), 679–687. <https://doi.org/10.1177/0748233718823257>
- Kieliszek, M., Lipinski, B., ve Błażej, S. (2017). Application of Sodium Selenite in the Prevention and Treatment of Cancers. *Cells*, 6(4), 39. <https://doi.org/10.3390/cells6040039>
- Khovarnagh, N., ve Seyedalipour, B. (2021). Antioxidant, histopathological and biochemical outcomes of short-term exposure to Acetamiprid in liver and brain of rat: The protective role of N-acetylcysteine and S-methylcysteine. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 29(3), 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.12.008>
- Kocaman, A.Y., (2007). Acetamiprid ve Alpha-Cypermethrin Pestisidlerinin Tek Başına ve Karışım Halinde Kullanıldıkları Zaman İnsan Periferik Lenfositlerindeki In Vitro Genotoksik Etkileri, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, 207s.
- Kogan, M. (1998). Integrated pest management: Historical perspectives and contemporary developments. *Annual Review of Entomology*, 43(1), 243–270. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.43.1.243>
- Kornhauser, C., Ramirez, J. R. G., Wrobel, Luque, E. L. P., Sevilla, M., E. G., Wrobel, K. (2008). Serum Selenium and Glutathione Peroxidase Concentrations in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Primary Care Diabetes*, 2, 81-85.
- Koyu, A., Gümrall, N., Aşçı, H., Gökçimen, A., Özgöçmen, M., ve Özdamar, N. (2015). 2450 MHz elektromanyetik alanın sıçan tiroid dokusuna etkisi; Selenyum ve L-Karnitinin koruyucu rolü. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 21(4), 133–141.
- Kruyt, H. R. (1909). *Anorg. Chemic.*, 1, 305.
- Kumargal D.Ç.Ü., Aşkın A. (2012). İyon kanallarını hedef alan insektisitler. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg.*;5(2):7-13.
- Levander, O.A. ve Beck, M.A. (1997). Interacting nutritional and infectious etiologies of

- Keshan disease. *Biological trace element research*, 56(1):5-21.
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., ve Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
- Lin, C.C., Hui, M.N. ve Cheng, S.H., (2007a). Toxicity and cardiac effects of carbaryl in early developing zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 222, no. 2, pp. 159-168.
- Lin, C., Michelle H., ve Cheng S.H. (2007b). Effects of carbaryl exposure on heart development in zebrafish embryos. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 225(2), 192–198.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., ve Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118–126. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>.
- Luty, S., (2003). Comparison of Histological and Ultrastructural changes in Mice Organs After Supplementation with Inorganic and Organic Selenium, *Ann. Agric. Environ. Med.*, 10, 87-91.
- Ma, X. (2019). Developmental toxicity of a neonicotinoid insecticide, acetamiprid, to zebrafish embryos. *Chemosphere*, 217, 576–582. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30735371/>
- Mansouri, M., Mahdi, M., ve Shamshirian, A. (2021). Beneficial effects of selenium against the behavioral consequences of lipopolysaccharide administration in rats. *Learning and Motivation*, 74: 101713. <https://doi.org/10.1016/j.lmot.2021.101713>
- Marzouki, S., Bini Dhouib, I., Benabdessalem, C., Rekik, R., Doghri, R., Maroueni, A., (2017). Specific immune responses in mice following subchronic exposure to acetamiprid. *Life Sci.*, 188:10-6.
- Milošević, M.D., Paunović, M.G., Maticá, M.M., Ognjanović, B.I. ve Saičić, Z.S., (2018). Role of selenium and vitamin C in mitigating oxidative stress induced by fenitrothion in rat liver. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106: 232–238.
- Molina, D.K., ve DiMaio, V.J. (2012). Normal organ weights in men: Part I—the heart. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 33(4), 362–367. <https://doi.org/10.1097/PAF.0b013e31823d29ad>
- Moustafa, Y.M., Moustafa, R.M., Belacy, A., Abou-El-Ela, S.H., ve Ali, F.M. (2001). Effects of acute exposure to the radiofrequency fields of cellular phones on plasma lipid peroxide and antioxidant activities in human erythrocytes. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 26 (4): 605–608. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(01\)00490-7](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(01)00490-7).

- Nirogi, R., Goyal, V.K., Jana, S., Pandey, S. K., ve Gothi, A. (2014). What suits best for organ weight analysis: Review of relationship between organ weight and body/brain weight for rodent toxicity studies. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(4), 1525–1532.
- Noaishi, M. M. (2016). Subchronic exposure to acetamiprid induces oxidative stress in rat kidney and heart. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 45: 265–273.
- Nougadère, A., Sirot, V., Cravedi, J.P., Vasseur, P., Feidt, C., Fussell, R.J., Hu, R., Leblanc, J.C., Jean, J., Rivièrè, G., Sarda, X., Merlo, M., ve Hulin, M., (2020). Dietary exposure to pesticide residues and associated health risks in infants and young children: Results of the French infant total diet study. *Environment International*, 137, Article 105529.
- Özban, N. ve Özmutlu, Ö., (1991). Mikropreparasyon yöntemleri. Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınları
- Özgüner, F., ve Mollaoğlu, H. (2009). Manyetik alanın organizma üzerindeki biyolojik etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 13(1), 38–41.
- Peoples, J. N., Saraf, A., Ghazal, N., Pham, T. T., Kwong, J. Q., ve Bers, D. M. (2019). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Experimental & Molecular Medicine*, 51(12), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0355-7>
- Perottoni, J., Lobato, L. P., Silveira, A., Rocha, J. B. T., & Emanuelli, T. (2004). Effects of mercury and selenite on d-aminolevulinatase activity and on selected oxidative stress parameters in rats. *Environmental Research*, 95(2), 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2003.08.007>.
- Pham-Huy, L. A., He, H., ve Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, 4(2), 89–96.
- Rayman MP. (2000). The importance of selenium to human health. *The Lancet*., 356(9225):233-41.
- Rayman, M.P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet*, 379(9822), 1256–1268. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9)
- Rotariu, D., Chiriac, S., Crețu, O., & Stoian, M. (2022). Oxidative stress: Complex pathological issues concerning the cardiovascular system. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 71(4), 258–266. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2022.03.007>
- Sies, H. (2015). Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 4, 180–183. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
- Rizvi, F., D'Souza, C., Li, D., ve Shlipak, M.G. (2021). Effects of aging on cardiac oxidative stress and remodeling. *Journal of the American Heart Association*, 10(6), e019948. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019948>

- Simon-Delso, N., Amaral-Rogers, V., Belzunces, L. P., Bonmatin, J. M., Chagnon, M., Downs, C., Furlan, L., Gibbons, D.W., Giorio, C., Girolami, V., Goulson, D., Kreutzweiser, D.P., Krupke, C.H., Liess, M., Long, E., McField, M., Mineau, P., Mitchell, E.A.D., Morrissey, C.A., Noome, D.A., Pisa, L., Settele, J., Stark, J.D., Tapparo, A., Van Dyck, H., Van Praagh, J., Van der Sluijs, J.P., Whitehorn, P.R. ve Wiemers, M. (2015). Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): Trends, uses, mode of action and metabolites. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(1), 5–34. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3470-y>
- Roman, M., Jitaru, P., ve Barbante, C. (2014). Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*, 6(1), 25–54. <https://doi.org/10.1039/c3mt00185g>
- Singh, T.B., Mukhopadhyay, S.K., Sar, T.K. and Ganguly, S., (2012). Acetamiprid induces toxicity in mice under experimental conditions with prominent effect on the hemato-biochemical parameters, *J. Drug Metab. Toxicol.*, 3(6):134p.
- Steinbrenner, H., ve Sies, H. (2013). Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain: Implications for disorders in the central nervous system. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 536(2), 152–157. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.03.009>
- Skurdal, A.C., Thorgersen, E. B., ve Brosstad, F. (2016). A retrospective study of postmortem heart weight in an adult Caucasian population. *Forensic Science International*, 265, 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.04.009>
- Su, L., Wang, M., Yin, S., Wang, H., Chen, L., Sun, L., ve Ruan, D. (2008). The interaction of selenium and mercury in the accumulations and oxidative stress of rat tissues. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 70(3), 483–489. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2007.05.018>
- Talas, Z.S., Orun, I., Ozdemir, I., Erdoğan, K., Alkan, A., ve Yılmaz, I. (2008). Antioxidative role of selenium against the toxic effect of heavy metals ( $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ) on liver of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum 1792). *Fish Physiology and Biochemistry*, 34(3), 217–222. <https://doi.org/10.1007/s10695-007-9179-9>
- Tomizawa, M., ve Casida, J.E. (2011). Neonicotinoid insecticides: Highlights of a symposium on strategic molecular designs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(7), 2883–2886. <https://doi.org/10.1021/jf102939c>
- Tomizawa, M., ve Casida, J.E. (2005). Neonicotinoid insecticide toxicology: Mechanisms of selective action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45, 247–268. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095930>
- Türkkan, A., ve Pala, K. (2009). Çok düşük frekanslı elektromanyetik radyasyon ve sağlık etkileri. *Uludağ University Journal of The Faculty of Engineering*, 14(2).
- U.S. Environmental Protection Agency. (2022). Pesticide exposure and human health: Cardiovascular impacts. <https://www.epa.gov>

- Ünver, S. ve Uysal, H. (2014). Neonikotinoid insektisitlere bağı olarak drosophila melanogaster'in AChE aktivitesinde meydana gelen değişikliklerin bitkisel ekstraktlar ile giderilmesi üzerine araştırmalar. Cumhuriyet Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi, 35(4):107-16.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., ve Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Van Der Sluijs, J.P., Simon-Delso, N., Goulson, D., Maxim, L., Maxim, J-M. ve Belzunces, L.P., (2013). Neonicotinoids, bee disorders and the sustainability of pollinator services, Curr. Opin. Env. Sus., 5:293-305pp.
- Wolf, F.I., Torsello, A., Tedesco, B., Fasanella, A., Boninsegna, A., D'Ascenzo, M., Grassi, C., Azzena, G.B., ve Cittadini, A. (2005). 50–60 Hz extremely low frequency electromagnetic fields enhance cell proliferation and DNA damage: Possible involvement of a redox mechanism. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1743(1–2), 120–129. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2004.09.019>
- Wood, T. J., ve Goulson, D. (2017). The environmental risks of neonicotinoid pesticides: A review of the evidence post 2013. Environmental Science and Pollution Research, 24(21), 17285–17325. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9240-x>
- World Health Organization, (2021). Pesticides and health risks: Cardiovascular disease and environmental exposure. WHO Press. <https://www.who.int>
- Yao, X. H., Min, H., ve Lv, Z. M. (2006). Response of superoxide dismutase, catalase, and ATPase activity in bacteria exposed to acetamiprid. Biomedical and Environmental Sciences, 19(4), 309–314.
- Yıldız, A., Demir, H., ve Aksoy, B. (2022). Pestisit maruziyetinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri. Tıp ve Çevre Dergisi, 14(3), 215–228. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tipcevre>
- Yılmaz, I. (2009). Pesticides and oxidative stress: Mechanisms and biomarkers. Environmental Toxicology Review, 41(3), 243–254.
- Zhang, J.H., (2011). Oxidative stress: role in acetamiprid-induced impairment of the male mice reproductive system. Agric Sci China, 10: 786-796.
- Zhong, X., Zeng, M., Bian, H., Zhong, C., ve Xiao, F. (2017). An evaluation of the protective role of vitamin C in reactive oxygen species-induced hepatotoxicity due to hexavalent chromium in vitro and in vivo. Journal of Occupational Medicine and Toxicology, 12(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12995-017-0159-8>

## ÖZGEÇMİŞ

